Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktorin: Prof. Dr. med. Tanja N. Fehm

Untersuchung von Prognosefaktoren und klinisch-pathologischen Charakteristika von Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom (TNBC) im Kollektiv der Frauenklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf der Jahre 2007 bis 2019

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Alex-Reza Nuripour

2024

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Prof. Dr. med. Tanja N. Fehm

Zweitgutachterin: Prof. Dr. med. Irene Esposito

Für meine wundervolle Familie,

euer bedingungsloser Rückhalt und eure unerschütterliche Unterstützung haben mir den Mut gegeben, meine akademischen Träume zu verfolgen. Diese Dissertation ist nicht nur mein Werk, sondern auch das Produkt eurer Liebe, Geduld und Opferbereitschaft.

Zusammenfassung

Das triple-negative Mammakarzinom (TNBC) zeigt keine Hormonrezeptor- oder HER2-Expression und zeichnet sich durch einen aggressiven klinischen Verlauf aus [21, 36, 44, 78, 83, 89, 111, 126, 132]. Im Laufe der Jahre haben sich die Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie des TNBC geändert, u.a. die Empfehlung zur neoadjuvanten und platinbasierten Chemotherapie sowie zur Indikationserweiterung genetischer Testungen auf alle Patientinnen mit TNBC vor dem 60. Lebensjahr unabhängig von der Familienanamnese [2, 3]. Weiterhin werden Prognosefaktoren, wie T- und N-Stadium, BRCA1/2, Ki-67 oder das Alter bei Erstdiagnose auch beim TNBC diskutiert [61, 67, 72, 81, 83, 92, 99, 101, 105, 120, 133]. Ziel dieser Studie war es **(1)** klinisch-pathologische Charakteristika von Patientinnen mit TNBC zu analysieren, **(2)** den Einfluss der Veränderung der Diagnostik- und Therapie-Empfehlungen auf den klinischen Verlauf zu ermitteln und **(3)** Prognosefaktoren (Alter, Histologie, TNM-Stadium, BRCA-Status, Ki-67 und Grading) zu untersuchen. Die retrospektive Studie schloss 182 Patientinnen der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf mit TNBC im Zeitraum von 2007 bis 2019 ein. Das Kollektiv wurde anhand der Änderungszeitpunkte der Empfehlungen beim TNBC in die Kohorten A (2007 - 2013) und B (2014 - 2019) eingeteilt und analysiert. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung lag im Gesamtkollektiv bei 52,0 (± 14,9) Jahren. Größtenteils lagen unifokale, schlecht differenzierte und hochproliferierende Karzinome vom nicht-spezifischen Typ (NST) mit fortgeschrittener Tumorgröße und tumorfreien Lymphknoten vor. Im Kohortenvergleich zeigte sich ein signifikanter Anstieg genetisch getesteter, neoadjuvant und mit Carboplatin behandelter Patientinnen. Hier lassen sich die Empfehlungen der Fachgesellschaften im Zeitverlauf erkennen. Trotz dieser Veränderungen gab es keine signifikanten Unterschiede in den klinischen Verläufen zwischen den Kohorten. Weiterhin traten vermehrt Spätrezidive (> 5 Jahre nach Erstdiagnose) auf, vor allem kontralaterale Zweitkarzinome und Lokalrezidive. Bei 60 % der Patientinnen mit Zweitkarzinom und 100 % der Patientinnen mit Lokalrezidiv als Spätrezidiv wurde hierbei eine BRCA1/2-Mutation festgestellt. Das Vorliegen von BRCA1/2-Mutationen könnte somit ein möglicher Grund für das vermehrte Auftreten von Spätrezidiven sein. Spätrezidive sind untypisch für das TNBC, welches vor allem in den ersten drei Jahren nach Diagnosestellung zu einem erhöhtem Rezidiv-Risiko neigt [90, 105]. Darüber hinaus zeigte sich, dass Patientinnen mit fortgeschrittenen Tumoren, befallenen Lymphknoten und einem Alter von > 60 Jahren bei Diagnosestellung einen signifikant schlechteren klinischen Verlauf als die jeweiligen Referenzgruppen aufwiesen. Letzteres steht im Gegensatz zur gängigen Literatur, die normalerweise einen besseren Verlauf bei älteren Patientinnen beschreibt [81, 91, 102, 105].

Summary

Triple-negative breast cancer (TNBC) lacks hormone receptor or HER2 expression and is characterized by an aggressive clinical course [21, 36, 44, 78, 83, 89, 111, 126, 132]. Over the years, recommendations for the diagnosis and treatment of TNBC have changed, including the recommendation for neoadjuvant and platinum-based chemotherapy and the extension of the indication for genetic testing to all patients with TNBC before the age of 60 years, regardless of family history [2, 3]. Furthermore, prognostic factors such as T and N stage, BRCA1/2, Ki-67 or age at first diagnosis have also been discussed in TNBC [61, 67, 72, 81, 83, 92, 99, 101, 105, 120, 133]. The aims of this study were **(1)** to analyze clinicopathologic characteristics of patients with TNBC, **(2)** to determine the impact of changes in diagnostic and therapeutic recommendations on clinical outcome, and **(3)** to investigate prognostic factors (age, histology, TNM stage, BRCA status, Ki-67, and grading). The retrospective study included 182 patients with TNBC at the University Women's Hospital Düsseldorf from 2007 to 2019. Based on the revision dates of the recommendations in TNBC, the collective was divided and analyzed into cohorts A (2007 - 2013) and B (2014 - 2019). The mean age at diagnosis was 52.0 (± 14.9) years. The majority of cases were unifocal, poorly differentiated and highly proliferating non-specific type (NST) carcinomas with advanced tumor size and node-negative disease. Cohort comparison showed a significant increase in the number of patients with genetic testing and platinum-based and neoadjuvant chemotherapy. This is consistent with the recommendations of professional societies over time. Despite these changes, there were no significant differences in clinical courses among the cohorts. Furthermore, late recurrences (> 5 years after initial diagnosis) were more frequent, especially contralateral second cancers and local recurrences. BRCA1/2 mutations were detected in 60 % of patients with second carcinoma and 100 % of patients with local recurrence as late recurrence. The presence of BRCA1/2 mutations could thus be a possible reason for the increased incidence of late recurrences. Late recurrences are atypical for TNBC, which tends to have an increased risk of recurrence, especially in the first three years after diagnosis [90, 105]. Furthermore, patients with advanced tumors, involved lymph nodes, and age > 60 years at diagnosis were found to have a significantly worse clinical outcome. The latter is in contrast to the current literature, which usually describes a better course in older patients [81, 91, 102, 105].

Abkürzungsverzeichnis

5-JKFÜ - 5-Jahres-Krankheitsfreie-Überlebensrate

5-JMFÜ - 5-Jahres-Metastasenfreie-Überlebensrate

5-JÜR - 5-Jahres-Überlebensrate

AD - Axilladissektion

AGO - Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie

BET - Brusterhaltende Therapie

BLBC - Engl. basal like breast cancer

BMI - Body-Mass-Index

CT - Computertomographie

DCIS - Duktales Carcinoma in situ

DDFS - Engl. distant-disease-free survival, dt. Metastasenfreies-Überleben

DFS - Engl. disease-free survival, dt. Krankheitsfreies-Überleben

EMT - Epithelial-mesenchymale Transition

ER - Engl. estrogene receptor, dt. Östrogen-Rezeptor

HER2 - Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor Typ 2

IMRT - Intensitätsmodulierte Radiotherapie

KM-MRT - Kontrastmittelgestütztes MRT

LCIS - Lobuläres Carcinoma in situ

MAK - Mamillen-Areola-Komplex

MRM - Modifizierte radikale Mastektomie

mTNBC - Metastasiertes triple-negatives Mammakarzinom

OS - Engl. overall suvival, dt. Gesamtüberleben

PR - Progesteron-Rezeptor

RKI - Robert-Koch-Institut

SIB - Simultan integrierter Boost

SLNB - Engl. sentinel lymph node biopsy, dt. Sentinel-Lymphknotenbiopsie

SSM - Engl. skin sparing mastectomy, dt. Hautsparende Mastektomie

TIL - Tumorinfiltrierende Lymphozyten

TNBC - Engl. triple-negative breast cancer, dt. Triple-negatives Mammakarzinom

VMAT - Volo-Metric-Arc-Therapie

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 1

1.1 Epidemiologie und Klinik 1

1.2 Risikofaktoren 2

1.2.1 Familiäre Belastung und BRCA-Status 2

1.2.2 Hormonelle und Lebensstil-assoziierte Faktoren 2

1.3 Prognostische und prädiktive Faktoren 3

1.3.1 Alter 3

1.3.2 Tumorgröße und axillärer Lymphknotenstatus 3

1.3.3 Immunhistochemische Subtypen 3

1.3.4 Grading 4

1.3.5 Ki-67 4

1.3.6 PD-L1 Status 4

1.3.7 Tumorinfiltrierende Lymphozyten 5

1.3.8 Pathologischer Remissionsgrad 5

1.3.9 BRCA-Status 5

1.4 Diagnostik 5

1.4.1 Mammographie 6

1.4.2 Mammasonographie 6

1.4.3 Magnetresonanztomographie 7

1.4.4 Biopsie 7

1.4.5 Staging 7

1.5 Histopathologie 8

1.5.1 Intrinsische Subtypen des TNBC 8

1.5.2 Basaler Phänotyp 10

1.6 Therapie 11

1.6.1 Lokal 11

1.6.1.1 Operative Therapie 11

1.6.1.2 Strahlentherapie 12

1.6.2 Systemisch 13

1.6.2.1 Chemotherapie 13
1.6.2.2 Zielgerichtete Therapieansätze 14
1.6.2.2.1 Immuntherapie 14
1.6.2.2.2 PARP-Inhibitoren 14
1.6.2.3 Therapie im metastasierten Stadium 15
1.7 Zielsetzung der Studie 16
2 Material und Methoden 18
2.1 Datenerhebung 18
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien 20
2.3 Statistische Analysen 21
3 Ergebnisse 23
3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs 23
3.1.1 Genetische Testungen 26
3.1.2 Neoadjuvant behandelte Patientinnen 28
3.1.2.1 Einfluss auf die Pathologische Komplettremission (pCR) 29
3.1.2.1.1 BRCA1/2-Mutation 29
3.1.2.1.2 Platin 30
3.2 Überlebens- und Ereignisdaten 30
3.2.1 Zweitkarzinome 32
3.2.2 Lokalrezidive 32
3.2.3 Fernmetastasen 33
3.3 Univariate Analysen 36
3.3.1 Gesamtüberleben (OS) 36
3.3.1.1 Gesamtkollektiv 36
3.3.1.2 Kohorte A (2007 - 2013) 38
3.3.1.3 Kohorte B (2014 - 2019) 41
3.3.1.4 Neoadjuvant behandelte Patientinnen 43
3.3.2 Krankheitsfreies-Überleben (DFS) 44
3.3.2.1 Gesamtkollektiv 44
3.3.2.2 Kohorte A (2007 - 2013) 47
3.3.2.3 Kohorte B (2014 - 2019) 49

3.3.2.4 Neoadjuvant behandelte Patientinnen 50
3.3.3 Metastasenfreies-Überleben (DDFS) 52
3.3.3.1 Gesamtkollektiv 52
3.3.3.2 Kohorte A (2007 - 2013) 55
3.3.3.3 Kohorte B (2014 - 2019) 59
3.3.3.4 Neoadjuvant behandelte Patientinnen 61
3.4 Multivariate Analysen 63
3.4.1 Gesamtüberleben (OS) 64
3.4.1.1 Gesamtkollektiv 64
3.4.1.2 Kohorte A (2007 - 2013) 64
3.4.1.3 Kohorte B (2014 - 2019) 65
3.4.2 Krankheitsfreies-Überleben (DFS) 65
3.4.2.1 Gesamtkollektiv 65
3.4.2.2 Kohorte A (2007 - 2013) 66
3.4.2.3 Kohorte B (2014 - 2019) 66
3.4.3 Metastasenfreies-Überleben (DDFS) 67
3.4.3.1 Gesamtkollektiv 67
3.4.3.2 Kohorte A (2007 - 2013) 67
3.4.3.3 Kohorte B (2014 - 2019) 68
4 Diskussion 69
4.1 Klinisch-pathologische Charakteristika 69
4.1.1 Alter 69
4.1.2 Histopathologie 70
4.1.3 T- und N-Stadium 70
4.1.4 Ereigniszeitanalyse 71
4.1.4.1.1 Rezidive 71
4.1.4.1.2 Fernmetastasen 72
4.2 Wandel der Diagnostik und Therapie 73
4.3 Prognosefaktoren 75
4.3.1.1 Alter bei Diagnosestellung 75
4.3.1.2 Tumorgröße und Lymphknotenstadium 76

4.3.1.3 BRCA1/2-Status 76
4.3.1.4 Ki-67 77
4.3.1.5 Grading 78
4.4 Stärken und Schwächen der Studie 78
5 Abbildungsverzeichnis 80
6 Tabellenverzeichnis 82
7 Literatur 84
8 Anhang 100
8.1 Tabellarische Ergebniszusammenfassung (deutsch) 100
8.2 Tabellarische Ergebniszusammenfassung (englisch) 102
8.3 Histologische Klassifikation epithelialer Tumore der Brust 104
8.4 pTNM-Klassifikation 106
8.5 Histologische Regressionsgrade des Mammakarzinoms 110
8.6 Checkliste genetische Testung (2016) 111
8.7 Checkliste genetische Testung (2023) 111

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie und Klinik

Das Mammakarzinom ist das häufigste Malignom der Frau und entwickelt sich mit weltweit 2,1 Millionen Neudiagnosen pro Jahr zu einem globalen Problem [27–29]. Im Jahr 2018 verzeichnete das Robert-Koch-Institut (RKI) rund 70.000 Neuerkrankungen in Deutschland [114]. Hierbei lag das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland für Frauen bei 64 und für Männer bei 71 Jahren [114]. Rund 45 % der Neuerkrankungen treten bei Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren auf [112]. Aus diesem Grund haben Frauen in Deutschland in dieser Altersgruppe alle zwei Jahre einen Anspruch auf ein Mammographie-Screening [112]. Hierdurch wurden in dieser Altersgruppe vermehrt Tumore im Frühstadium erkannt, wohingegen die Rate der Erkennung von Tumoren in höherem Stadium, nach anfänglichem Anstieg, stetig gesunken ist [112, 114]. Durch die Fortschritte moderner Therapiemethoden ist eine verbesserte Überlebenswahrscheinlichkeit zu verzeichnen [113]. Seit 1999 ist zwar in fast allen Altersgruppen ein leichter Anstieg der Inzidenzraten zu beobachten, gleichzeitig ist die Mortalität bei Patienten im Alter von unter 50 Jahren um 30 % und von 50 bis 69 Jahren um 25 % gesunken [112]. Das relative 5-Jahres-Überleben (5-JÜR) von Patientinnen mit einem Mammakarzinom beträgt in Deutschland 88 % [112].

Das triple-negative Mammakarzinom (TNBC) ist eine Unterform des Mammakarzinoms und exprimiert keinen Östrogen- (ER), Progesteron- (PR) sowie HER2-Rezeptor auf der Zelloberfläche. Das TNBC macht etwa 10 bis 20 % der invasiven Mammakarzinome aus und ist mit einer schlechten Prognose assoziiert [16, 28, 36, 44, 55, 78, 105]. Verglichen mit anderen Subtypen, dessen 5-JÜR zwischen 83,6 bis 92,6 % liegt, weist das TNBC mit 77,0 % eine niedrigere 5-JÜR auf [26, 139]. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass sich das TNBC durch einen aggressiven klinischen Verlauf mit fortgeschrittener Tumorgröße bei Diagnosestellung, hoher Lokalrezidiv-Neigung, einem schlechten Differenzierungsgrad, einem hohen mitotischen Index (Ki-67) sowie einer hohen Metastasierungswahrscheinlichkeit auszeichnet [21, 36, 44, 78, 83, 89, 111, 126, 132]. Im Vergleich zu anderen Subtypen tritt das TNBC früher sowie öfters bei afroamerikanischen Frauen auf [21, 28, 34, 38, 55, 80, 89, 101, 111, 126]. Darüber hinaus zeigt sich beim TNBC meist eine viszerale- und/oder ZNS-Metastasierung, während ossäre Metastasen, verglichen mit anderen Subtypen, seltener auftreten [16, 36, 52, 93, 111]. Des Weiteren treten Rezidive beim TNBC insbesondere in den ersten drei bis fünf Jahren nach Diagnosestellung auf, während Spätrezidive (> 5 Jahre) seltener zu beobachten sind [52]. Untersuchungen haben gezeigt, dass die

Überlebensrate des TNBC verglichen mit anderen Subtypen zwar niedriger ist, sich nach 5 Jahren jedoch angleicht [26, 83].

1.2 Risikofaktoren

In den folgenden Kapiteln werden die Unterschiede zwischen Risikofaktoren des klassischen Mammakarzinoms und dem TNBC herausgearbeitet und gegenübergestellt.

1.2.1 Familiäre Belastung und BRCA-Status

Das Risiko an einem Mammakarzinom zu erkranken steigt, wenn nahe Verwandte an Brust- oder Eierstockkrebs erkrankt sind [19, 55, 113]. Unabhängig vom Subtyp des Mammakarzinoms weisen etwa 30 % aller Patientinnen eine familiäre Belastung auf [64, 104]. Zur Erfassung einer möglichen erblichen Belastung für Brust- und Eierstockkrebs wurde eine Checkliste etabliert (s. Kapitel 8.7) [4]. Eine Mutation im BRCA1/2-Gen erhöht das Lebenszeitrisiko an einem Mammakarzinom zu erkranken hierbei auf bis zu 70 % [24].

Das TNBC ist vor allem mit BRCA1-Mutationen assoziiert [14, 55, 57, 61, 78, 121]. Etwa 10 % der Patientinnen mit TNBC weisen eine BRCA1-Mutation auf und gleichwohl zeigen bis zu 80 % der BRCA1-assoziierten Tumore einen triple-negativen Phänotyp [24, 42, 59].

1.2.2 Hormonelle und Lebensstil-assoziierte Faktoren

Eine frühe Menarche, eine späte Menopause, eine Nulliparität sowie ein hohes Alter bei der ersten Geburt erhöhen das Risiko für ein Mammakarzinom [9, 50, 113, 115, 128, 134]. Studien zufolge erhöhen die Einnahme hormoneller Kombinationspräparate und einer postmenopausalen Hormonersatztherapie ebenfalls das Risiko für ein Mammakarzinom [1, 9, 115, 128, 134]. Darüber hinaus ist ein erhöhter Body-Mass-Index (BMI), insbesondere postmenopausal, mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines Mammakarzinoms assoziiert [134]. Gesteigerte körperlicher Aktivität, Schwangerschaft, ein junges Alter bei der ersten Geburt, Multiparität und Stillen gelten hingegen als protektive Faktoren [9, 10, 50, 125, 134].

Aufgrund der Hormonrezeptor-Negativität des TNBC wird die Rolle der hormonellen Risikofaktoren bei diesem Subtyp kontrovers diskutiert. Der Einfluss der Risikofaktoren Übergewicht, Schwangerschaft, Einnahme hormoneller Kombinationspräparate, Parität, Alter bei der ersten Geburt und Eintritt in die Menopause ist bis dato nicht abschließend geklärt [19, 28, 49, 50, 55, 78, 93].

1.3 Prognostische und prädiktive Faktoren

Prognostische Faktoren dienen der Vorhersage des Krankheitsverlaufs, wohingegen prädiktive Faktoren einen möglichen Therapieeffekt vorhersagen [6]. Auch an dieser Stelle findet eine Gegenüberstellung statt. Es werden die Unterschiede zwischen prognostischen bzw. prädiktiven Faktoren des klassischen Mammakarzinoms und dem TNBC herausgearbeitet.

1.3.1 Alter

Unabhängig vom Subtyp treten in Deutschland 82 % der Mammakarzinome im Alter von 50 Jahren oder älter auf [112]. Patientinnen mit jungem Alter bei Diagnosestellung weisen ein schlechteres Gesamtüberleben (OS), Krankheitsfreies-Überleben (DFS) sowie Metastasenfreies-Überleben (DDFS) auf [53, 63, 100, 116].

Triple-negative Mammakarzinome treten vor allem bei jüngeren Frauen auf [21, 92]. Hierbei haben die Studienergebnisse von Kwon et al., Liedtke et al., Nishimura et al., und Ovcaricek et al. gleichermaßen gezeigt, dass jüngere Patientinnen mit TNBC ein schlechteres OS, DFS sowie DDFS aufweisen [81, 91, 92, 102, 105].

1.3.2 Tumorgröße und axillärer Lymphknotenstatus

Die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patientinnen mit Mammakarzinomen sinkt mit steigender Tumorgröße und Lymphknotenbeteiligung [39, 116].

Auch beim TNBC ist eine fortgeschrittene Tumorgröße und ein axillärer Lymphknotenbefall mit einem schlechten OS sowie DFS assoziiert [111].

1.3.3 Immunhistochemische Subtypen

Mithilfe von immunhistochemischen Analysen können Mammakarzinome in folgende Subtypen unterteilt werden [104]:

- **Luminal A** (ER u. o. PR-positiv, HER2-negativ, Ki-67 niedrig)
- **Luminal B**
  - HER2-negativ (ER u. o. PR-positiv, HER2-negativ, Ki-67 hoch)
  - HER2-positiv (ER u. o. PR-positiv, HER2-positiv, Ki-67 hoch o. niedrig)
- **HER2-positiv** (ER und PR-negativ, HER2-positiv)
- **Triple-negativ** (ER-, PR- und HER2-negativ)

Der klinische Verlauf dieser Subtypen variiert. Hormonrezeptorpositive Subtypen haben die beste Prognose, während Patientinnen mit triple-negativem Brustkrebs, unabhängig vom Tumorstadium oder Alter, die schlechteste Überlebensprognose aufweisen [28, 34, 68, 104].

1.3.4 Grading

Patientinnen mit schlecht differenzierten Mammakarzinomen weisen ein schlechteres brustkrebsassoziiertes Überleben auf, als Patientinnen mit gut differenzierten Tumoren [116].

Auch beim TNBC weisen Patientinnen mit schlecht differenzierten Tumoren eine schlechtere Prognose auf [83].

1.3.5 Ki-67

Ki-67 ist ein nukleäres Protein, welches zur Beurteilung der Tumorzellproliferation eingesetzt wird [43]. Es wird als eigenständiger Prognosefaktor für das OS und DFS bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom betrachtet [69, 86, 108]. Hierbei weisen Patientinnen mit Tumoren einer hohen Ki-67-Expression ein signifikant schlechteres OS und DFS auf [11, 69, 86, 108].

Die prognostische Relevanz von Ki-67 ist beim TNBC nicht abschließend geklärt. Studienergebnisse geben jedoch Hinweise darauf, dass Patientinnen mit Tumoren einer hohen Ki-67-Expression, trotz erhöhter pCR-Raten nach einer neoadjuvanten Chemotherapie, ein schlechteres OS und DFS aufweisen [72, 99].

1.3.6 PD-L1 Status

PD-1 („programmed cell death 1“) ist ein Oberflächenprotein, welches auf der Zelloberfläche von T-Zellen exprimiert wird [18]. Der Rezeptorligand PD-L1 („programmed death ligand 1“) wird unter anderem auf tumorinfiltrierenden Lymphozyten und Tumorzellen, hingegen nicht auf gesundem Brustdrüsengewebe exprimiert [18]. Die Interaktion zwischen PD-1 und PD-L1 führt zu einer Hemmung der T-Zell-vermittelten Immunantwort [17]. Tumorzellen zeigen eine Hochregulation von PD-L1 und verhindern auf diese Weise, dass T-Zellen aktiviert werden [17, 18]. Bezüglich der prognostischen Relevanz bei Mammakarzinomen zeigten die Studien von Baptista et al. und Schalper et al., dass eine PD-L1 Expression mit einem verbesserten Gesamtüberleben und Krankheitsfreies-Überleben assoziiert ist [18, 117].

Die Studie von Mittendorf et al. verglich die PD-L1 Expression bei TNBC und non-TNBC [98]. TNBC zeigten hierbei signifikant häufiger eine PD-L1 Expression ($p < 0{,}001$). Hinsichtlich der klinischen Relevanz untersuchten Oner et al. die PD-L1 Expression bei TNBC-Patientinnen mit Residualtumor nach neoadjuvanter Chemotherapie [103]. Hierbei zeigten Tumore mit einer hohen (≥ 20 %) PD-L1 Expression ein verbessertes DFS sowie DSS („diesease-specific survival“) [103]. Der positive PD-L1 Status gilt als prädiktiver Marker für die Immuntherapie insbesondere beim metastasierten TNBC.

1.3.7 Tumorinfiltrierende Lymphozyten

Tumorinfiltrierende Lymphozyten (TIL) beeinflussen das Ansprechen auf eine Chemotherapie und somit auch den klinischen Krankheitsverlauf [123]. Tumore mit hoher Anzahl an TIL sprechen hierbei besser auf eine neoadjuvante Chemotherapie an [24, 120, 123].

Verglichen mit anderen Subtypen weisen TNBC eine erhöhte Anzahl an TIL auf [120, 123]. Bei einem Anstieg der TIL, wurde hierbei ein verbessertes OS, DFS sowie DDFS bei Patientinnen mit TNBC beobachtet [12, 65].

1.3.8 Pathologischer Remissionsgrad

Die Erhebung des Regressionsgrads (nach Sinn) sowie des pathologischen Remissionsgrades des Tumors und der Lymphabflusswege sind gängige Verfahren zur Beurteilung des Therapieansprechens nach der Neoadjuvanz [122]. Sie sind relevante Prognosefaktoren für Mammakarzinompatientinnen [40]. Patientinnen mit pathologischer Komplettremission (pCR), nach einer neoadjuvanten Chemotherapie, weisen hierbei ein besseres OS sowie DFS auf [40].

Dieser Effekt zeigt sich insbesondere auch beim TNBC [33, 35, 37, 90]. Im Vergleich zu anderen Subtypen ist die Assoziation zwischen der pCR und dem OS sowie DFS hierbei am stärksten ausgeprägt [40].

1.3.9 BRCA-Status

Einerseits weisen Patientinnen mit BRCA1/2-Mutation ein signifikant erhöhtes Rezidivrisiko auf [25]. Andererseits geben Studienergebnisse auch Hinweise darauf, dass Patientinnen mit BRCA1/2-Mutation, unabhängig von Mammakarzinom-Subtyp, bessere Ansprechraten auf eine neoadjuvante Systemtherapie aufweisen [135].

Dieser Zusammenhang zeigt sich auch beim TNBC. Verglichen mit Patienten ohne, zeigen Patienten mit BRCA1/2-Mutation ein besseres OS und DFS sowie bessere Ansprechraten auf eine Chemotherapie [60, 120].

1.4 Diagnostik

Die Diagnostik des TNBC unterscheidet sich grundsätzlich nicht von anderen Subtypen, es zeigen sich in der Bildgebung jedoch durchaus Besonderheiten [47, 48]. Zu den Basisuntersuchungen zählen die Anamnese, die klinische Brustuntersuchung, die Mammographie sowie die Mammasonographie [87]. Nach der Beschreibung der Untersuchungsmethoden wird in den folgenden Kapiteln auf die Besonderheiten des TNBC in den jeweiligen bildgebenden Verfahren eingegangen.

1.4.1 Mammographie

Durch die hohe Sensitivität und Spezifität, der guten Verträglichkeit und der geringen Kosten, gehört die Mammographie zum Goldstandard im Rahmen der Diagnostik von Mammakarzinomen [71]. Bei Frauen ab 40 Jahren weist die Mammographie zur Abklärung malignomverdächtiger Befunde eine Sensitivität von 85 bis 90 % auf [87]. Frauen im Alter zwischen 50 bis 69 Jahren wird alle zwei Jahre eine Teilnahme am Mammographie-Früherkennungsprogramm empfohlen [87]. Die Mammographie ist die einzige Untersuchungsmethode mit gesicherter Evidenz für eine Reduktion der Brustkrebsmortalität und spielt im Rahmen des Früherkennungsprogramms eine entscheidende Rolle [71, 87]. Neben den Vorteilen der Mammographie müssen jedoch auch negative Aspekte, wie die Strahlenbelastung, falsch-negative oder -positive Befunde, die Überdiagnostik sowie die psychische Belastung berücksichtigt werden [71, 134]. Falsch-negative Mammographie-Befunde machen bis zu 46 % aus und betreffen zumeist junge Frauen mit hoher Brustdrüsendichte [134].

Durch das schnelle Tumorwachstum des TNBC wird die Diagnostik durch die Mammographie erschwert [52]. In der Mammographie zeigt das TNBC häufig Charakteristika benigner oder indifferenter Läsionen, wie eine umschriebene oder lobuläre Tumormasse, fehlende spikulierte Ränder sowie fehlende Mikrokalzifikationen, welche normalerweise typisch für duktale Carcinoma in situ (DCIS) sind [47, 48, 74, 78, 137]. Das Fehlen der Mikrokalzifikationen ist auf die aggressive Tumorbiologie mit raschem Tumorwachstum und dem Überspringen von Vorläuferläsionen zurückzuführen [48, 137]. Aufgrund des häufigen Fehlens der oben genannten Malignitätskriterien ist die Mammographie als alleinige bildgebende Untersuchung zur Diagnostik des TNBC unzureichend [48, 74, 75, 78].

1.4.2 Mammasonographie

Im Rahmen der sonographischen Untersuchung werden sowohl Brustdrüsenstrukturen als auch axilläre Strukturen untersucht [87]. Aufgrund der fehlenden systematischen Qualitätssicherung und der Untersucherabhängigkeit wird diese Methode allerdings nicht für das systematische Screening empfohlen [78, 87]. Sie dient jedoch als ergänzendes bildgebendes Verfahren zur Abklärung unklarer Befunde aus der klinischen Untersuchung, der Mammographie oder der Magnetresonanztomographie (MRT) und trägt somit zur Erhöhung der diagnostischen Sensitivität dieser Untersuchungen bei [75, 87].

Die Mammasonographie weist zur Diagnostik eines TNBC eine Sensitivität von 92 bis 100 % auf [78, 87]. Das TNBC zeigt sich in der Mammasonographie häufig echoarm, mit einem umschriebenen Tumorrand sowie einer posterioren Schallverstärkung, welche

normalerweise bei benignen Läsionen der Brust zu beobachten ist [47, 48, 75, 78]. Letztere kann auf eine flüssige Tumorkomponente hinweisen, welche zum Beispiel bei einer Tumornekrose auftritt [48, 75]. Die, für maligne Befunde typische, posteriore Schallauslöschung fehlt hingegen häufig [75].

1.4.3 Magnetresonanztomographie

Die kontrastmittelgestützte Magnetresonanztomographie (KM-MRT) wird zur therapeutischen Entscheidungsfindung bei unklaren Befunden der konventionellen Diagnostik, lobulären Karzinomen, hohem genetischen Erkrankungsrisiko, jungem Erkrankungsalter oder bei geplanter Teilbrustbestrahlung eingesetzt [87].

Das TNBC zeigt sich in der KM-MRT meist als unifokale Läsion mit peripherer Kontrastverstärkung und hoher intra-tumoraler Signalintensität in T2-Wichtung, welche auf intra-tumorale Nekrosen hinweist [15, 47, 48, 52, 131]. Die KM-MRT ist zum Screening von Hochrisikopatienten, zur Lokalrezidiv-Diagnostik sowie zur Verlaufsbeurteilung während einer Chemotherapie geeignet [47, 48, 71].

1.4.4 Biopsie

Eine prätherapeutische histologische Sicherung stellt einen Standard in der Diagnostik des Mammakarzinoms dar. Zur histologischen Sicherung auffälliger Herdbefunde der Mamma kann eine sonographisch-gesteuerte Stanzbiopsie, eine stereotaktisch- oder MRT-gesteuerte Vakuumbiopsie oder, in Ausnahmefällen, eine offene Exzisionsbiopsie durchgeführt werden [87]. Zur Biopsie-Steuerung wird ein Verfahren mit der genausten und schonendsten Darstellung des Herdbefundes, wenn möglich die Sonographie, gewählt [87]. Zur diagnostischen Abklärung von Mikrokalk ohne assoziierten Herdbefund wird meist die stereotaktisch-gesteuerte Vakuumbiopsie eingesetzt, während eine Abklärung mittels offener Probeentnahme heutzutage nur in Ausnahmesituationen durchgeführt wird [87]. Durch die oben genannten Verfahren können tumorbiologische Faktoren, wie beispielweise die Triple-Negativität, prätherapeutisch erfasst werden [87].

1.4.5 Staging

Ein bildgebendes Staging (Lunge, Leber, Skelett) sollte bei Mammakarzinomen eines hohen Stadiums (ab UICC II mit Risikofaktoren oder III/IV ohne Risikofaktoren) oder bei klinischem Verdacht einer Metastasierung durchgeführt werden [87]. Beim TNBC erfolgt das Staging aufgrund des erhöhten Metastasierungsrisikos, der aggressiven Tumorbiologie und in der Regel geplanten Chemotherapie, auch bei kleineren Tumoren [87, 120]. Die Skelettszintigrafie und die Computertomographie (CT) vom Thorax und Abdomen stellen hier die Untersuchungen der Wahl dar [87].

1.5 Histopathologie

Das TNBC ist durch die fehlende Expression von Östrogen- (ER), Progesteron- (PR) und HER2-Rezeptor definiert [16]. Vor dem Jahr 2010 lag die Grenze für eine ER-Negativität bei einer nukleären Anfärbbarkeit von < 10 % [110]. Gemäß den aktuellen Empfehlungen der S3- und ASCO/CAP-Leitlinien ist eine ER-Negativität jedoch erst bei < 1 % gegeben [73, 87]. Die Grenze wurde herabgesetzt, da eine falsche Diagnose von ER-Negativität bei Patientinnen, welche von einer zielgerichteten endokrinen Therapie profitiert hätten, den klinischen Verlauf verschlechtern kann [24, 110]. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass Tumore mit schwacher ER-Expression (1 - 9 %) den ER- und PR-negativen Karzinomen und den TNBC histopathologisch und prognostisch näher stehen, als den Hormonrezeptor-positiven Karzinomen [70, 87, 110, 138]. Yi et al. haben in diesem Zusammenhang gezeigt, dass sich die Überlebensraten von schwach ER-positiven (1 - 9 %) und ER-positiven Tumoren (> 10 %) signifikant voneinander unterscheiden, wohingegen sich die Überlebensraten von schwach ER-positiven (1 - 9 %) und ER-negativen Tumoren (< 1 %) ähneln [138]. Auch auf molekulargenetischer Ebene grenzen sich schwach ER-positive (1 - 9 %) von ER-positiven (> 10 %) Karzinomen ab [70]. In diesem Zusammenhang haben Iwamoto et al. gezeigt, dass schwach ER-positive Karzinome molekulare Charakteristika von ER-negativen oder von Karzinomen mit basalem Phänotyp aufweisen [70].

Der Großteil der TNBC präsentiert sich als Karzinom vom nicht-spezifischen Typ (NST, ehem. invasiv-duktal), darüber hinaus auch medullär, sekretorisch, apokrin, adenoid-zystisch, metaplastisch oder invasiv-lobulär [78]. TNBC weisen größtenteils einen schlechten Differenzierungsgrad, hohe Ki-67-Proliferationsindizes und zentrale Nekrosezonen auf [16, 24, 26]. Apokrine, metaplastische und medulläre Karzinome zählen zu schlecht differenzierten und adenoid-zystische sowie sekretorische Karzinome zu gut differenzierten Läsionen [26].

1.5.1 Intrinsische Subtypen des TNBC

Für ein besseres Verständnis der intrinsischen Subtypen des TNBC ist es sinnvoll, sich die immunhistochemischen Eigenschaften der Parenchymzellen der gesunden Brust vor Augen zu halten [36]. Luminale Zellen exprimieren hierbei die Zytokeratine 7, 8, 18 und 19 [36]. In der basalen Zellschicht befinden sich die myoepithelialen Zellen, welche die Basalmembran darstellen und die Zytokeratine 5, 14 und 17 (sog. Basalzellmarker) sowie p63 exprimieren [36]. Zur Klassifizierung der heterogenen Gruppe der TNBC wurden Subtypisierungen auf Basis von Genexpressionsanalysen durchgeführt [120]. Diesbezüglich wurden, von Lehmann et al. sowie von Burstein et al., intrinsische

Subgruppen innerhalb der Gruppe der TNBC entdeckt [24, 32, 85]. Zu diesen zählen nach der Klassifizierung von Lehmann et al. folgende Subgruppen [24, 85]:

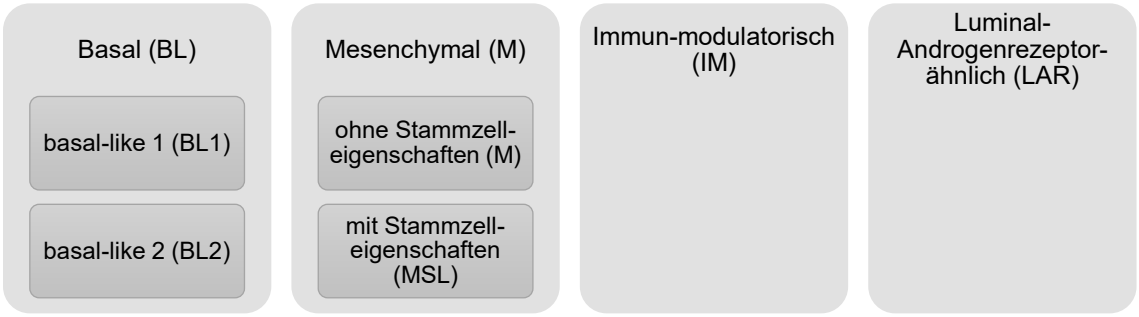

Abbildung 1 - TNBC-Klassifikation Lehmann et al. [85]

Verglichen mit anderen Subtypen, zeichnen sich Karzinome der Gruppe BL durch hohe Ki-67 Proliferationsindizes aus und sprechen besser auf eine Therapie mit Taxanen oder Platinderivaten an [85]. Tumore der Gruppe M und MSL zeigen eine erhöhte Expression von Genen der epithelial-mesenchymalen Transition und sprechen auf eine Therapie mit PI3K/mTOR-Inhibitoren und Dasatanib an [85]. Tumore der Gruppe LAR zeigen eine Androgen-Rezeptorexpression und weisen somit Eigenschaften des luminalen und Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms auf [24, 85, 120]. Des Weiteren gibt es Verbindungen zwischen den intrinsischen und den histologischen Subtypen des TNBC [24, 85]. Hier zeigt sich eine Assoziation zwischen IM und medullären Karzinomen, M/MSL und metaplastischen Karzinomen sowie zwischen LAR und apokrinen Karzinomen [24, 85].

Auch Burstein et al. klassifizierten das TNBC in folgende Subtypen [32]:

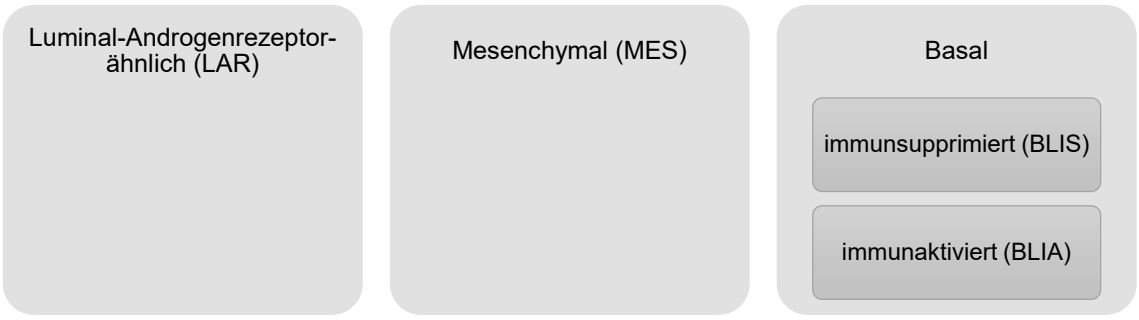

Abbildung 2 - TNBC Klassifikation Burstein et al. [32]

In dieser Klassifizierung des TNBC weisen Karzinome der Gruppe BLIS die schlechteste und der Gruppe BLIA die beste Prognose auf [32]. Der LAR-Subtyp zeigt, trotz der immunhistochemisch nachgewiesenen ER-Negativität, eine Expression von den Östrogen-regulierenden Genen [32]. Diese Subgruppe könnte also, trotz der ER-Negativität, von einer Antihormontherapie profitieren [32]. Der Subtyp MES wird durch die Expression von Genen, welche normalerweise in Osteozyten und Adipozyten zu

finden sind und von Genen des Wachstumshormons, charakterisiert [32]. Der BLIS Subtyp zeigt eine Herunterregulierung von Immunzell-regulierenden Signalwegen und weist als einziger Subtyp eine Expression von Transkriptionsfaktoren der SOX-Familie auf [32].

Durch die charakteristischen Expressionsmuster der verschiedenen Subtypen könnten zielgerichtete Therapien in Zukunft somit auch beim TNBC eine immer größere Rolle spielen. Die intrinsischen Subtypen des TNBC werden derzeit in der klinischen Praxis jedoch nicht routinemäßig berücksichtigt.

1.5.2 Basaler Phänotyp

Die Definition des TNBC bezieht sich auf die immunhistochemisch fehlende Expression von Östrogen- (ER), Progesteron- (PR) und HER2-Rezeptor (HER2), wohingegen sich die Definition des basalen Phänotyps auf Genexpressionsmuster bezieht [14]. Tumore mit basalem Phänotyp (engl. „basal-like breast cancer“, BLBC) sind in Bezug auf das TNBC von großem Interesse, denn 75 % aller TNBC weisen einen basalen Phänotyp auf [16, 28]. BLBC zeichnen sich unter anderem durch eine Expression der Zytokeratine 5, 6, 14 und 17 (sog. Basalmarker), EGFR (HER1) sowie von p63 aus und zeigen meist eine fehlende oder nur schwache Expression von ER-, PR- und HER2 [5, 16, 36]. Somit weisen jene Tumore Eigenschaften auf, welche normalerweise bei basalen bzw. myoepithelialen Zellen der Brust zu finden sind [16, 52, 78]. Der Großteil der BLBC präsentiert sich histologisch als NST, zeigt einen schlechten Differenzierungsgrad, hohe Ki-67-Proliferationsindizes, zentrale Nekrose-Zonen und grenzüberschreitendes Wachstum [16, 24, 34, 52, 111]. Daneben können auch medulläre, metaplastische, adenoid-zystische und sekretorische Mammakarzinome einen basalen Phänotyp aufweisen [16, 78]. Darüber hinaus wird vermutet, dass BRCA1-Mutationen Treiber für das Auftreten von TNBC mit basalem Phänotyp sind [16, 36]. Ferner weisen einige Patienten mit TNBC, ohne BRCA-Mutationen, somatische Mutationen in Genen auf, welche für Signalwege der homologen Rekombination codieren und ähneln somit dem Phänotyp BRCA-mutierter Patienten [120]. Dieses Phänomen wird auch „BRCAness“ genannt [120]. TNBC und BLBC weisen somit viele Gemeinsamkeiten auf, dürfen jedoch nicht als Synonyme verwendet werden, denn bis zu 29 % der TNBC zeigen keinen basalen Phänotyp und bis zu 40 % der Tumore mit basalem Phänotyp weisen keinen TNBC-Phänotyp auf [16, 23, 28, 36, 55]. Der Zusammenhang zwischen TNBC, dem BLBC und BRCA-assoziierten Tumoren wurde in Abbildung 3 dargestellt.

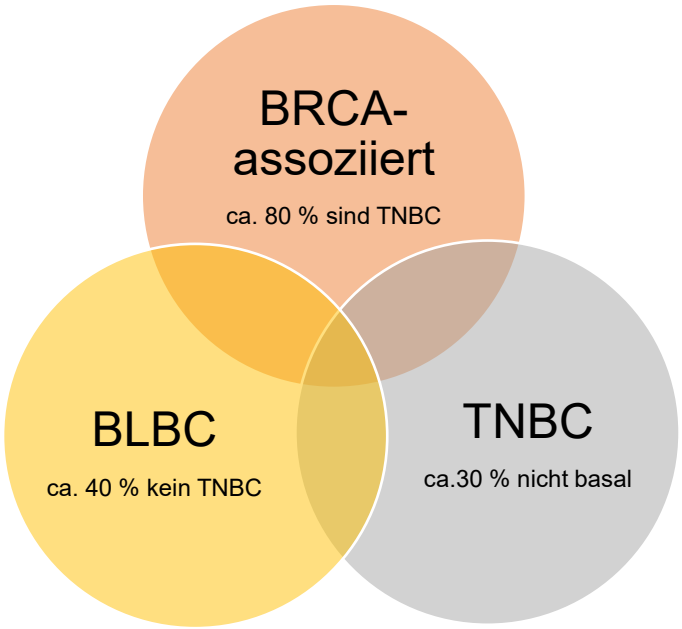

Abbildung 3 - TNBC, BLBC und BRCA-assoziierte Tumore [76]

1.6 Therapie

1.6.1 Lokal

1.6.1.1 Operative Therapie

Die operative Vorgehensweise bei einem TNBC unterscheidet sich grundsätzlich nicht von anderen Subtypen des Mammakarzinoms [78]. Freie Resektionsränder (R0) sollten dabei das Ziel jeder operativen Tumorresektion sein, da diese einen Rezidiv-freien klinischen Verlauf begünstigt [88]. Eine Erweiterung der Resektionsränder führt jedoch bei aggressiven Tumorformen, wie dem TNBC, nicht zu einer Senkung der Lokalrezidiv-Rate [88]. Solange die Resektionsränder tumorfrei sind (R0), wird auch bei knappen Resektionsrändern, bei nachfolgender Therapie, keine Nachresektion empfohlen [88]. Grundsätzlich wird zwischen der brusterhaltenden Therapie (BET) und der Mastektomie unterschieden. Bei der BET ist in der Regel eine anschließende Radiotherapie indiziert und in dieser Kombination der Mastektomie hinsichtlich des OS und DFS gleichwertig [37, 59, 88]. Die BET ist hierbei vor allem bei Tumoren mit günstigem Tumor-Brustvolumen-Verhältnis indiziert [88]. Falls eine BET durch ungünstige Tumorausdehnung kontraindiziert ist, kommt die Mastektomie als Resektionsverfahren in Frage [88]. Die modifizierte radikale Mastektomie (MRM) ist hierbei vorrangig bei inkompletter Entfernung des Tumors, bei Tumoren mit ungünstiger Tumorausdehnung und bei inflammatorischen Mammakarzinomen indiziert [88]. Im Rahmen der MRM wird das gesamte Brustdrüsengewebe, die Haut und der Mamillen-Areola-Komplex (MAK), unter Erhalt der Pektoralismuskulatur, entfernt [88]. Neben der MRM gibt es jedoch auch

gewebeschonendere Operationstechniken, wie der hautsparenden Mastektomie („skin sparing mastectomy“, SSM), welche der radikalen Mastektomie hinsichtlich der Lokalrezidiv-Frequenz nicht unterlegen ist [88].

Die systematische Axilla-Dissektion (AD) und die Sentinel-Biopsie (SLNB) sind operative Verfahren zur Erfassung des axillären Lymphknotenstatus [88]. Aufgrund der Aggressivität der AD, mit möglichen Folgen wie Lymphödemen oder Parästhesien, wurde jene größtenteils durch die SLNB abgelöst [26]. Die SLNB dient dem axillären Staging bei Patienten mit klinisch unauffälligen Lymphknoten und der Identifikation von Hochrisikopatienten [88]. Bei klinisch auffälligen Lymphknoten ist die SLNB hingegen kontraindiziert [88]. Falls ein histologisch nachgewiesener Lymphknotenbefall vorliegt und eine primäre Operation geplant wird, wird eine Entfernung der axillären Lymphknoten im Sinne einer Axilla-Dissektion (AD) empfohlen [88]. Ob diese mit einem Überlebensvorteil verbunden ist, wird derzeit kontrovers diskutiert [88]. Bei neoadjuvant behandelten Patienten sollte die Operation der Axilla nach der Chemotherapie durchgeführt werden [6, 88]. Auf diese Weise kann der pathologische Remissionsgrad des Brusttumors sowie der Lymphknoten beurteilt und eine Axilla-Dissektion vermieden werden [88].

1.6.1.2 Strahlentherapie

Die Effektivität der Strahlentherapie ist bei allen Subtypen des Mammakarzinoms belegt und somit auch für das TNBC [88]. Sie wird nach einer BET, nach einer Mastektomie bei Hochrisikopatienten, bei Lokalrezidiven, bei fortgeschrittenen Tumoren sowie bei der palliativen Behandlung von Metastasen eingesetzt [65, 88]. Durch die Strahlentherapie wird die lokale Tumorkontrolle und somit sekundär auch das brustkrebsspezifische Überleben verbessert [65, 88]. Dabei ist die Strahlentherapie mit einem relativ geringem Risiko verbunden [88]. Durch neue Verfahren, wie der intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) oder der Volo-Metric-Arc-Therapie (VMAT) können Nebenwirkungen wie Hautreaktionen, Lungenfibrosen und kardiale Ereignisse reduziert werden [88]. Die Strahlentherapie kann hierbei hypofraktioniert (40 Gy in 15 - 16 Fraktionen) oder konventionell fraktioniert (50 Gy in 25 - 28 Fraktionen) durchgeführt werden [88]. Im Vergleich zur konventionellen Strahlentherapie konnte durch Hypofraktionierung eine gleichwertige lokale Tumorkontrolle, bei gleichzeitig geringeren Nebenwirkungen, beobachtet werden [88]. Aufgrund der unsicheren Datenlage wird bei Mitbestrahlung der Lymphabflusswege jedoch von einer hypofraktionierten Strahlentherapie Abstand genommen und zu einer konventionellen Fraktionierung geraten [88]. Neben der Fraktionierung der Strahlentherapie kann eine lokale Dosis-Aufsättigung (Boost) durchgeführt werden, welche ebenfalls die Lokalrezidiv-Rate senkt

und das Gesamtüberleben verbessert [65, 88]. Die Boost-Bestrahlung wird bei Patienten ≤ 50 Jahren und bei Patienten ≥ 50 Jahren mit erhöhtem Rückfallrisiko, wie zum Beispiel dem TNBC, empfohlen [88]. Eine adjuvante Strahlentherapie nach einer Mastektomie wird in bestimmten Risikosituationen, wie zum Beispiel T3/4-Tumoren oder Lymphknotenbefall, durchgeführt [88]. Die Bestrahlung der Thoraxwand senkt hierbei die Lokalrezidiv-Rate und verbessert das Gesamtüberleben [88]. Die supra- und infraklavikulären Lymphabflusswege sollten zur Verbesserung des OS und DFS bei einem Lymphknotenbefall von > 3 oder von 1 bis 3 mit Risikofaktoren, wie zum Beispiel dem TNBC, mitbestrahlt werden [88]. Des Weiteren stellt eine axilläre Bestrahlung bei > 2 befallenen Sentinel-Lymphknoten und nicht durchgeführter systematischer Axilla-Dissektion eine Therapieoption dar [88].

1.6.2 Systemisch

1.6.2.1 Chemotherapie

Aufgrund der fehlenden Hormonrezeptor- und HER2-Expression können klassische zielgerichtete Wirkstoffe oder eine endokrine Therapie bei der Behandlung des TNBC nicht eingesetzt werden [36, 52]. Die systemische Chemotherapie nimmt somit einen großen Stellenwert bei der Behandlung des TNBC ein [52]. Verglichen mit anderen Subtypen zeigen Patientinnen mit TNBC höhere Ansprechraten auf eine Chemotherapie [14, 35, 37, 90]. Bei nodal-negativen Patientinnen empfiehlt die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Kommission Mamma eine Chemotherapie ab einer Tumorgröße von ≥ 5 mm [6]. Zur Subtyp-spezifischen Therapie des TNBC wird derzeit eine dosisdichte, sequentielle und neoadjuvante Chemotherapie mit einem Anthracyclin sowie einem Taxan (AT) empfohlen [6, 59, 88, 120]. Die neoadjuvante Chemotherapie stellt derzeit einen Standard in der Behandlung von nicht-metastasierten TNBC dar, kann die Rate an brusterhaltenden Operationsverfahren erhöhen und ist der adjuvanten Therapie, bei gleicher Zusammensetzung der Chemotherapeutika, vorzuziehen [6, 37, 88]. Darüber hinaus wird im Rahmen der neoadjuvanten Therapie, unabhängig vom BRCA-Status, die Addition von Platinderivaten empfohlen [6]. Dies führt zu gesteigerten pCR-Raten und folglich zu einem verbessertem DFS [24, 37, 57, 60, 88, 120]. Eine Addition von Platinderivaten kann jedoch aufgrund einer Erhöhung der Toxizität, zum vorzeitigen Beenden der Chemotherapie führen [24, 88]. Darüber hinaus zeigt das Albumin-gebundene Taxan „Nab-Paclitaxel“ im Rahmen der neoadjuvanten Therapie ebenfalls eine hohe Effektivität bei TNBC und kann mit Carboplatin kombiniert werden [6, 120]. Bei fehlender pathologischer Komplettremission wird eine post-neoadjuvante Therapie mit Capecitabin empfohlen [6, 37]. Diese verbessert sowohl das OS als auch

das DFS bei Patientinnen mit non-pCR nach einer neoadjuvanten Chemotherapie (CREATE-X, UMIN000000843) [97].

1.6.2.2 Zielgerichtete Therapieansätze

Durch Fortschritte in der molekularen Klassifizierung konnten Zielstrukturen für eine zielgerichtete Therapie beim TNBC identifiziert werden [8].

1.6.2.2.1 Immuntherapie

Das Immunsystem kann Tumorzellen erkennen und über verschiedene Mechanismen zerstören [17]. Dabei wird die Interaktion zwischen Immun- und Tumorzellen durch hemmende und aktivierende Rezeptor-Liganden-Interaktionen gesteuert [17]. Hierbei führt beispielsweise die Interaktion zwischen PD-1 und PD-L1 zu einer Hemmung des Immunsystems [17]. Tumorzellen zeigen eine Hochregulation von PD-L1 und verhindern auf diese Weise, dass T-Zellen aktiviert werden [17]. Durch Antikörper gegen PD-1 oder PD-L1 (Checkpoint-Inhibitoren) kann dieser Prozess unterbrochen und eine Immunreaktion gegen die Tumorzellen ermöglicht werden [17]. Nach der Zulassung des PD-L1-Inhibtors Atezolizumab in Kombination mit Nab-Paclitaxel als First-line Therapie beim metastasierten TNBC, wird weiter intensiv nach Einsatzmöglichkeiten der Checkpoint-Inhibitoren im nicht-metastasierten Stadium geforscht [76]. Die „neoMono“-Studie (NCT04770272) untersucht derzeit die Wirksamkeit einer neoadjuvanten Chemotherapie mit dem PD-L1-Hemmer Atezolizumab bei Patientinnen mit nicht-metastasiertem TNBC [106]. Auch im Rahmen der „GeparDouze“-Studie (NCT03281954) wird derzeit der Einsatz von Atezolizumab für Patienten im nicht-metastasierten Stadium untersucht [54]. Die „KEYNOTE-522“-Studie (NCT03036488) untersuchte den Therapie-Effekt des PD1-Inhibitors Pembrolizumab bei Patientinnen mit primären, nicht-metastasierten TNBC [119]. Bei Hinzunahme von Pembrolizumab zu einer neoadjuvanten Chemotherapie haben sich hierbei signifikant höhere pCR-Raten sowie ein besseres DFS gezeigt [119]. Pembrolizumab wurde kürzlich zur Behandlung vom frühen TNBC, unabhängig der PD-L1 Expression, zugelassen.

1.6.2.2.2 PARP-Inhibitoren

Eine weitere vielversprechende Zielstruktur zur Therapie des TNBC stellt das PARP-Enzym dar. Jenes katalysiert den Transfer von ADP-Ribose auf Zellproteine und spielt eine wichtige Rolle bei DNA-Reparaturmechanismen [24]. Eine therapieinduzierte PARP-Inhibition führt zu DNA-Doppelstrangbrüchen, welche in BRCA1/2-Wildtyp Zellen durch die homologe Rekombination repariert werden [24]. BRCA1/2-mutierte Zellen sind zur Reparatur der DNA-Schäden auf das Enzym PARP1 angewiesen [24]. Eine Chemotherapie induzierte Inhibition von PARP1 ist, besonders bei Patienten mit BRCA1/2-Defizienz, mit einer hochselektiven Tumor-Toxizität („synthetic lethality“)

verbunden [24, 59]. Nach vielversprechenden Ergebnissen der PARP-Inhibitoren Olaparib und Talazoparib und der Zulassung dieser Therapie bei BRCA1/2-positiven Patientinnen mit metastasierten TNBC, wurde intensiv nach Einsatzmöglichkeiten im nicht-metastasierten Stadium geforscht [76]. Der Einsatz von Olaparib bei nicht-metastasierten und BRCA1/2-positiven Mammakarzinompatientinnen wurde im Rahmen der „OlympiA"-Studie (NCT00494234) untersucht [129, 130]. Unter Hinzunahme von Olaparib zeigte sich im Hochrisikokollektiv ein verbessertes DFS sowie DDFS [129]. Olaparib wurde vor Kurzem zur post(neo)adjuvanten Therapie in diesem Setting in Europa zugelassen (Stand Oktober 2023).

1.6.2.3 Therapie im metastasierten Stadium

Früher stellte die Chemotherapie die einzige Behandlungsmöglichkeit bei Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom dar [76]. Durch intensive Forschung konnten jedoch Subgruppen identifiziert werden, die von einer zielgerichteten Therapie profitieren [76]. Hierbei spielt die Bestimmung des BRCA1/2- und des PD-L1-Status eine wichtige Rolle [76]. Im metastasierten Stadium sollte eine Chemotherapie unter Abwägung des Allgemeinzustands und etwaiger Komorbiditäten indiziert werden [88]. Die Wahl des Wirkstoffs zur Chemotherapie ist unter anderem abhängig von früheren Behandlungen, Rezidiv-freiem Intervall nach vorangegangener Therapie, geschätzter Lebenserwartung sowie Aggressivität und Lokalisation der Metastasen [6]. Aufgrund der Toxizität sollte bei geringer Symptomatik, unabhängig von der Art der Chemotherapie, zu einer sequentiell verabreichten Monotherapie geraten werden [88, 120]. Eine Polychemotherapie ist nur bei starker tumorbedingter Symptomatik und aggressivem Tumorwachstum indiziert [88]. Eine Anthracyclin-haltige Chemotherapie oder eine Kombination von Taxanen oder Capecitabin mit dem Angiogenesenhemmer Bevacizumab gehört zur Erstlinientherapie im metastasierten Stadium und kann das Progressionsfreie-Überleben verbessern [6, 88]. Weitere, von der AGO Kommission Mamma empfohlene, Wirkstoffkombinationen beim metastasierten TNBC (mTNBC) sind Gemcitabin und Cisplatin sowie Nab-Paclitaxel und Carboplatin [6]. Unabhängig des BRCA1/2-Status und bei PD-L1-Positivität der Immunzellen (IC > 1%) zählt die Kombination von Atezolizumab und Nab-Paclitaxel zur Erstlinientherapie des mTNBC [6]. Diesbezüglich zeigte die „IMpassion130"-Studie (NCT02425891) einen positiven Effekt des PD-L1-Inhibitors Atezolizumab auf das Gesamt- und Progressionsfreie-Überleben von Patientinnen in diesem Kollektiv [118]. Die randomisiert und Placebo-kontrollierte Phase III-Studie „KEYNOTE-355" (NCT02819518) untersuchte den Einfluss der Hinzunahme des PD-1 Inhibitors Pembrolizumab zu einer Chemotherapie (Carboplatin mit Nab-Paclitaxel o. Paclitaxel o. Gemcitabin) bei Patientinnen mit PD-L1 positiven (Combined Positive Score

≥ 10) mTNBC [41]. Hierbei zeigte sich bei Hinzunahme von Pembrolizumab ein signifikant verlängertes Progressionsfreies-Überleben [41]. Pembrolizumab wurde vor Kurzem für Patientinnen mit mTNBC ohne vorherige Chemotherapie sowie positiver PD-L1-Expession (CPS ≥ 10) zugelassen [45].

Bei BRCA1/2-mutierten Patientinnen mit mTNBC können auch die PARP-Inhibitoren Olaparib oder Talazoparib, basierend auf den Ergenbissen der „OlympiAD"-Studie für Olaparib (NCT02000622) und der „EMBRACA-Studie" (NCT01945775) für Talazoparib, zum Einsatz kommen [6, 94, 95].

Trotz der optimalen Therapie ist es oft nicht möglich, schwere klinische Verläufe zu kontrollieren. Etwa 30 % der Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom überleben die ersten fünf Jahre nach Diagnosestellung [24].

1.7 Zielsetzung der Studie

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass sich das TNBC durch einen aggressiven klinischen Verlauf mit fortgeschrittener Tumorgröße bei Diagnosestellung, hoher Lokalrezidiv-Neigung, einem schlechten Differenzierungsgrad, einem hohen Ki-67-Proliferationsindex sowie einer hohen Metastasierungswahrscheinlichkeit auszeichnet [21, 36, 44, 78, 83, 89, 111, 126, 132]. **(1)** Mithilfe der Auswertung des vorliegenden Patientenkollektivs sollen diese klinischen und histopathologischen Charakteristika des TNBC untersucht werden.

Nach möglichen Zielstrukturen und der optimalen systemischen Therapie zur Behandlung des TNBC wurde in den letzten zehn Jahren intensiv geforscht. Im Laufe der Jahre haben sich die Empfehlungen der AGO Kommission Mamma und der S3-Leitlinie bezüglich des TNBC geändert. Es wurde eine klare Empfehlung zur Durchführung der Chemotherapie im neoadjuvanten Setting sowie die Hinzunahme von Platinderivaten herausgegeben, zuerst bei BRCA-assoziiertem TNBC (2014) und schließlich beim TNBC unabhängig von der familiären Belastung [2, 3]. **(2)** Die vorliegende Arbeit untersucht hierbei, ob die Hinzunahme von Platinderivaten sowie der Wandel zu neoadjuvanten Therapieregimen zu einer Erhöhung pathologischer Komplettremissionen und Verbesserung des OS, DFS und DDFS geführt hat.

Durch den Kohortenvergleich der vorliegenden Studie soll weiterhin der Stellenwert der genetischen Testung beim TNBC untersucht werden. Im Jahr 2015 hat die AGO Kommission Mamma die Empfehlung zur Erweiterung der Indikation genetischer Testungen für Patientinnen mit TNBC unabhängig von der Familienanamnese bis zum 60. Lebensjahr aktualisiert [3]. **(3)** Es stellt sich dahingehend die Frage, ob die Anzahl an genetischen Testungen und gleichermaßen der Anteil an BRCA1/2-positiven

Patientinnen im Kohortenvergleich signifikant angestiegen ist. Da viele Patientinnen der vorliegenden Studie an das Zentrum für das familiäre Mamma- und Ovarialkarzinom angebunden waren, wird auch untersucht, ob und in welchem Umfang jüngere Patientinnen bzw. Patientinnen mit BRCA1/2-Mutation in beiden Kohorten vertreten waren.

(4) Weiteres Ziel dieser Arbeit ist es, Patientinnen mit TNBC hinsichtlich der Verteilung prognostischer Faktoren zu evaluieren und mit der wissenschaftlichen Literatur zu vergleichen. Es wird erwartet, dass der Einfluss der in der Literatur beschriebenen Prognosefaktoren Alter, Tumorgröße, Lymphknotenstadium, Differenzierungsgrad sowie Ki-67 Proliferationsindex auf das OS, DFS und DDFS bestätigt werden kann.

Folgende **Fragen** sollten beantwortet werden:

- Lassen sich der aggressive klinische Verlauf und die bekannten histopathologischen Charakteristika des TNBC im vorliegenden Kollektiv widerspiegeln?
- Zeigt sich im Kohortenvergleich ein Anstieg der neoadjuvanten und platinbasierten Therapieregime und hierdurch ein verbessertes OS, DFS und DDFS?
- Konnten durch die Indikationserweiterung genetischer Testungen signifikant mehr Patientinnen auf BRCA1/2 positiv getestet werden?
- Lassen sich die Erkenntnisse zum prognostischen Einfluss des Alters, der Tumorgröße, des Lymphknotenstadiums, des Differenzierungsgrads und Ki-67 Proliferationsindex auch auf das vorliegende Kollektiv projizieren?

2 Material und Methoden

2.1 Datenerhebung

Die vorliegende retrospektive Beobachtungsstudie schloss Patienten mit Diagnosestellung eines TNBC, im Zeitraum vom 01.01.2007 bis 31.12.2019, ein und wurde am 3. Februar 2020 durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf freigegeben (Ethikvotum Nr. 2019-730). Im Rahmen ihrer Erkrankung wurden die Patientinnen in der Frauenklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf (UKD) behandelt. Initial erfolgte eine Pseudonymisierung des Kollektivs mit zufällig generierter Patientennummer. Die Datenerhebung wurde mit den klinischen Dokumentationsprogrammen CGM MEDICO®, PEGASOS® und ODSeasy® durchgeführt. Hierbei wurden sämtliche Arztbriefe, Tumorkonferenz-Berichte, Operationsberichte, Radiologie- sowie Pathologie-Befunde systematisch durchsucht. Durch die gesonderte Datenspeicherung genetischer Befunde wurden diese, stets pseudonymisiert, im Archiv des Zentrums für familiären Brust- und Eierstockkrebs erhoben.

Die Indikation zur genetischen Testung wurde anhand der „Checkliste zur Erfassung einer möglichen erblichen Belastung für Brust- und/oder Eierstockkrebs“ der Ärztekammer Westfalen Lippe auf Basis der Familienstammbäume im Rahmen der Anamnese der Tumorrisikosprechstunde erhoben. Mithilfe dieser Checkliste lässt sich die Indikation (ab ≥ 3 Punkten) zur genetischen Risikoberatung und Testung ermitteln. Bei Patientinnen mit Diagnosestellung **bis** zum 31.12.2014 wurde auf die Checkliste [46] (s. Kapitel 8.6) zurückgegriffen. Im Jahr 2015 hat die AGO Kommission Mamma die Indikation für die genetische Risikoberatung und Testung für Patientinnen mit TNBC, unabhängig von der Familienanamnese, bis zum 60. Lebensjahr erweitert [3]. Daher wurde bei Patientinnen mit Diagnosestellung **ab** 01.01.2015 auf die Checkliste [7] (s. Kapitel 8.7) nach der Empfehlung der AGO Kommission Mamma zurückgegriffen. Dementsprechend wurden hier Patientinnen mit TNBC < 60 Jahren auch ohne familiäre Belastung berücksichtigt.

Entsprechend der ersten Änderungen der Therapieempfehlungen vom Jahr 2014 (s. Kapitel 1.7) und um ausgeglichene Vergleichsgruppen zu erreichen wurde das Patientenkollektiv in den folgenden Analysen nach dem Zeitpunkt der Diagnosestellung in die Kohorten A (2007 bis 2013) und B (2014 bis 2019) aufgeteilt.

<u>Folgende Variablen wurden erfasst</u>:

- Datum der Erstdiagnose
- Alter bei Erstdiagnose

- Geschlecht
- Menopausenstatus
- Quadranten-Lokalisation des Tumors
- Fokalität des Tumors
- Familienanamnese
- Genetischer Mutationsstatus
- TNM-Klassifikation des Primärtumors
- Grading des Primärtumors
- Ki-67 des Primärtumors
- Regressionsgrad nach Sinn (im Falle einer neoadjuvanten Therapie)
- Art der Operation
- Art der systemischen Therapie
- Art der Strahlentherapie (Dosis, Lokalisation)
- Zweitkarzinom (Erstdiagnose, Lokalisation, Therapie)
- Rezidiv (Erstdiagnose, Lokalisation, Therapie)
- Fernmetastasen (Erstdiagnose, Lokalisation, Therapie)
- Gesamtüberleben (OS)
- Krankheitsfreies-Überleben (DFS)
- Metastasenfreies-Überleben (DDFS)

In den Analysen des Gesamtkollektivs wurde bei neoadjuvant behandelten Patientinnen das prä-neoadjuvante bzw. klinische T- und N-Stadium berücksichtigt. Darüber hinaus wurde eine pathologische Komplettremission (pCR) als ypT0/Tis und ypN0 definiert. Bei ausschließlich prä-neoadjuvanter Lymphknotenuntersuchung wurde von post-neoadjuvant freien Lymphknoten ausgegangen.

Die Beobachtungszeiträume Gesamtüberleben (OS), Krankheitsfreies-Überleben (DFS) und Metastasenfreies-Überleben (DDFS) wurden wie folgt festgelegt:

OS Zeit von Diagnosestellung des TNBC bis zum Tod jeglicher Ursache **oder** bis zur Zensierung

DFS Zeit von Diagnosestellung des TNBC bis zum Auftreten von einem Lokalrezidiv, Fernmetastasen, kontralateralen Zweitkarzinom **oder** bis zur Zensierung

DDFS Zeit von Diagnosestellung des TNBC bis zum Auftreten von Fernmetastasen **oder** bis zur Zensierung

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

In die vorliegende retrospektiven Beobachtungsstudie wurden insgesamt 182 weibliche Patientinnen eingeschlossen. Als TNBC wurden Tumoren mit einem negativen ER-, PR- (IRS = 0 bzw. < 1 %) und HER2-Status (DAKO-Score < 2 bzw. Fluoreszenz-in-Situ-Hybridisierung negativ) definiert. Aus dem ursprünglich identifizierten Kollektiv von 212 Patienten wurden Fälle mit ER-IRS Score von 1 (10) sowie Fälle von > 1 bis < 10 (3), Patientinnen mit einem Mammakarzinom in der Vorgeschichte, welches entweder außerhalb des Beobachtungszeitraums auftrat und/oder positive Rezeptoren (s.o.) aufwies (13) sowie Patientinnen mit primär bilateralem Mammakarzinom eines anderen Subtyps (3) ausgeschlossen. Des Weiteren wurde ein männlicher Patient ausgeschlossen. Die Zusammensetzung des Patientenkollektivs wurde in der Abbildung 4 dargestellt. Ferner sind die Patientinnen mit einer Follow-up-Zeit von weniger als sechs Monaten (11) sowie Patientinnen mit primär-metastasierten Tumoren (8), in der deskriptiven Statistik berücksichtigt, aus den uni- und multivariaten Ereigniszeitanalysen hingegen ausgeschlossen worden.

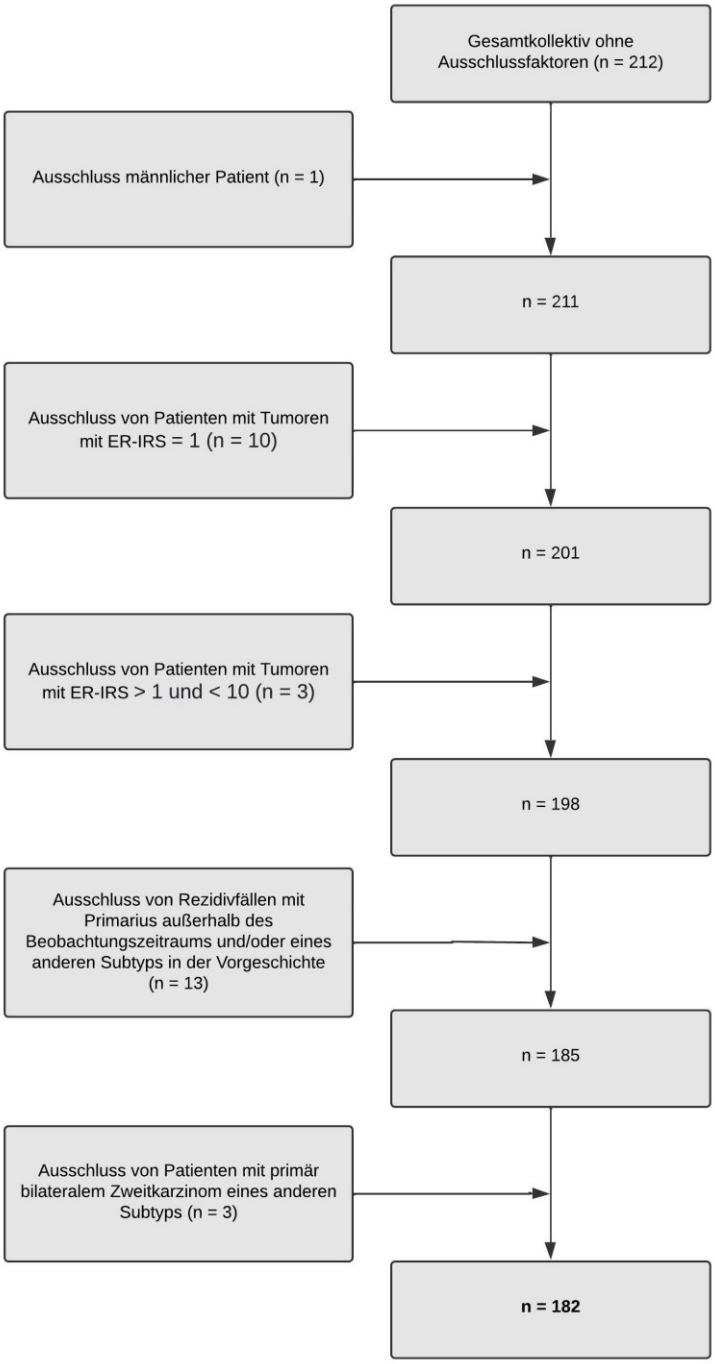

Abbildung 4 - Flow-Chart Patientenausschluss

2.3 Statistische Analysen

Die statistischen Analysen wurden mit dem Statistikprogramm IBM® SPSS® Statistics 26 unter der Campuslizenz der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf durchgeführt. Das Flow-Chart in Abbildung 4 wurde über Lucidchart® erstellt. Folgende statistische Auswertungsverfahren kamen zum Einsatz:

- Deskriptive Häufigkeiten

- Kreuztabelle, Chi^2-Test und exakter Test nach Fisher
- Z-Test
- T-Test
- Kaplan-Meier Ereigniszeitanalyse und Log-Rang-Test
- Uni- und multivariate Cox-Regressionsanalyse

Das Signifikanz-Niveau wurde bei **< 0,05** festgelegt.

In den multivariaten Regressionsanalysen ist sowohl das initiale Modell als auch das adjustierte Modell nach Wald aufgeführt. Das adjustierte Modell nach Wald ist eine spezielle Art der multivariaten Regressionsanalyse. Hier wird zunächst eine Regressionsanalyse mit allen unabhängigen Variablen durchgeführt, um zu ermitteln, welchen Einfluss sie auf die abhängige Variable haben. Anschließend werden Variablen, die keinen signifikanten Einfluss haben, schrittweise aus dem Modell entfernt. Der Wald-Test wird dann verwendet, um festzustellen, ob der Einfluss jeder Variable signifikant ist. Somit werden Störfaktoren, die den Zusammenhang zwischen der unabhängigen und der abhängigen Variable beeinflussen können, statistisch herausgerechnet.

Die Anzahl an berücksichtigten Patientinnen ist in den multivariaten Regressionsanalysen durch die gleichzeitige Verfügbarkeit der berücksichtigten Variablen begrenzt. Aus diesem Grund wurden prognostische Faktoren, wie z.B. der BRCA1/2-Status, welche nicht im kompletten Gesamtkollektiv vorlagen, in den multivariaten Analysen nicht berücksichtigt.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Das Patientenkollektiv umfasst insgesamt 182 Patientinnen. Die Gesamtfallzahl an behandelten Mammakarzinomen im Brustzentrum der Universitätsklinik Düsseldorf lag von 2007 bis 2019 bei einer Anzahl von 2561. Das vorliegende Patientenkollektiv macht somit einen Anteil von 7,1 % aus. Das Alter der Patientinnen bei Diagnosestellung des TNBC lag im Median bei 49,3 (24,9-90,5) und im Mittel bei 52,0 (± 14,9) Jahren. Das mittlere Alter lag in Kohorte A (2007-2013) mit 49,4 (± 12,6) Jahren signifikant niedriger als in Kohorte B (2014-2019) mit 54,8 (± 16,7) Jahren ($t = -2,5$, $p = 0,015$).

Die mediane Tumorgröße lag bei 22,5 mm (2 - 145 mm) und es zeigte sich, dass bei den Patientinnen überwiegend Tumoren der Größe T2 (50,3 %) sowie tumorfreie Lymphknoten (61,5 %) vorlagen. Die Rate der betroffenen Lymphknoten war bei Patientinnen mit Tumoren der Größe T2-4 hierbei signifikant höher als bei Patientinnen mit T1-Tumoren (72,5 vs. 27,5 %) ($X^2(1) = 4,3$; $p = 0,038$). Darüber hinaus wiesen Patientinnen mit einem Alter von ≥ 60 Jahren bei Diagnosestellung signifikant häufiger befallene Lymphknoten auf (33,1 vs. 53,1 %) ($X^2(1) = 6,0$; $p = 0,014$). Weiterhin zeigten sich vorwiegend (88,3 %) Karzinome vom „nicht-spezifischen Typ“ (NST, ehem. invasiv-duktal). Die Primärtumore lokalisierten sich größtenteils im oberen äußeren Quadranten (42,6 %), zeigten sich unifokal (89,0 %), schlecht differenziert (76,7 %) sowie hochproliferierend (Ki-67 > 25 %) (86,8 %). Des Weiteren lag der Anteil an Patientinnen mit tumorassoziierten DCIS-Läsionen in Kohorte B signifikant höher ($X^2(1) = 5,6$; $p = 0,018$). Weitere klinisch-pathologische Charakteristika wurden in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1 - Übersicht klinisch-pathologischer Charakteristika

		Gesamt (%)	Kohorte A (%)	Kohorte B (%)	p
Patientenkollektiv		182 (100)	93 (51,1)	89 (48,9)	
Menopausen-status	Prämenopausal	89 (48,9)	52 (55,9)	37 (41,6)	0,053
	Postmenopausal	93 (51,1)	41 (44,1)	52 (58,4)	
Histologie	NST[a]	158 (88,3)	80 (88,9)	78 (87,6)	
	Medullär	6 (3,4)	3 (3,3)	3 (3,4)	
	Metaplastisch	5 (2,8)	1 (1,1)	4 (4,5)	0,606
	Muzinös	4 (2,2)	3 (3,3)	1 (1,1)	
	Andere[b]	6 (3,4)	3 (3,3)	3 (3,4)	

	Keine Angabe	3			
Assoziiertes DCIS	Ja	47 (27,2)	17 (19,3)	30 (35,3)	**0,018**
	Nein	126 (72,8)	71 (80,7)	55 (64,7)	
	Keine Angabe	9	5	4	
Quadranten-Lokalisation	Oben Außen	75 (42,6)	37 (41,6)	38 (43,7)	
	Oben Mitte	18 (10,2)	10 (11,2)	8 (9,2)	
	Unten Innen	18 (10,2)	9 (10,1)	9 (10,3)	0,893
	Unten Außen	18 (10,2)	7 (7,9)	11 (12,6)	
	Oben Innen	15 (8,5)	8 (9,0)	7 (8,0)	
	Sonstige	32 (18,2)	18 (20,2)	14 (16,1)	
	Keine Angabe	6	4	2	
Fokalität/Zentrizität	Unifokal	162 (89,0)	79 (84,9)	83 (93,3)	
	Multifokal	15 (8,2)	12 (12,9)	3 (3,4)	0,051
	Multizentrisch	5 (2,7)	2 (2,2)	3 (3,4)	
T-Stadium[c]	T1	67 (37,0)	34 (37,0)	33 (37,1)	
	T2	91 (50,3)	47 (51,1)	44 (49,4)	0,948
	T3/4	23 (12,7)	11 (12,0)	12 (13,5)	
	Keine Angabe	1	1	0	
N-Stadium[c]	N0	112 (61,5)	57 (61,3)	55 (61,8)	0,944
	N+	70 (38,5)	36 (38,7)	34 (38,2)	
M-Stadium	M0	174 (95,6)	91 (97,8)	83 (93,3)	0,162
	M1	8 (4,4)	2 (2,2)	6 (6,7)	
Grading	1-2	42 (23,3)	23 (25,3)	19 (21,3)	0,533
	3	138 (76,7)	68 (74,7)	70 (78,7)	
	Keine Angabe	2	2	0	
Ki-67	≤ 25%	17 (13,2)	3 (7,0)	14 (16,3)	0,141
	> 25%	112 (86,8)	40 (93,0)	72 (83,7)	
	Keine Angabe	53	50	3	

a. Inklusive „invasiv-duktal“

b. Invasiv-lobulär (2), neuroendokrin (2), glykogenreich-klarzellig (1) und adenoid-zystisch (1)

c. Bei neoadjuvant behandelten Patientinnen wurde hier das klinische (prä-neoadjuvante) Stadium berücksichtigt

Insgesamt wurden 50,5 % der Patientinnen in einem neoadjuvanten, 45,1 % in einem adjuvanten und 4,4 % in einem palliativen Therapie-Setting behandelt. Im Kohortenvergleich lässt sich ein signifikanter Anstieg neoadjuvant und eine Abnahme adjuvant behandelter Patientinnen beobachten (p = 0,001). Ferner wurde bei 57,7 % der Patientinnen eine brusterhaltende Operation (BET) und bei 42,3 % eine Mastektomie durchgeführt. Hierbei stieg der Anteil an Mastektomien und sank der Anteil an brusterhaltenden Operationen im Kohortenvergleich signifikant ($X^2(1) = 5,3$; p = 0,022) (s. Tabelle 2). In der Altersgruppe ≥ 60 Jahren bei Diagnosestellung zeigte sich ein signifikant höherer Anteil an Mastektomien als bei Patientinnen < 60 Jahren (55,6 vs. 37,4 %) ($X^2(1) = 4,5$; p = 0,035). Darüber hinaus haben 50,9 % der Patientinnen eine AT-basierte Chemotherapie ohne, und 28,5 % mit Addition von Carboplatin erhalten. Der Anteil der AT-basierten Chemotherapie mit Addition von Carboplatin stieg im Kohortenvergleich signifikant an. Demgegenüber sank sowohl der Anteil einer AT-basierten Chemotherapie ohne Addition von Carboplatin als auch der Anteil einer A- oder T-basierten Monotherapie signifikant ($X^2(3) = 51,8$; p < 0,001). Die Verteilung der Therapieregime wurde in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2 - Übersicht Therapie

		Gesamt (%)	Kohorte A (%)	Kohorte B (%)	p
Therapiezeitpunkt	Neoadjuvant	92 (50,5)	37 (39,8)	55 (61,8)	
	Adjuvant	82 (45,1)	54 (58,1)	28 (31,5)	**0,001**
	Palliativ	8 (4,4)	2 (2,2)	6 (6,7)	
Operationsverfahren	Mastektomie	71 (42,3)	29 (33,7)	42 (51,2)	
	BET	97 (57,7)	57 (66,3)	40 (48,8)	**0,022**
	Keine Angabe[a]	14	7	7	
Chemotherapie	Anthracyclin und Taxan	84 (50,9)	58 (66,7)	26 (33,3)	
	Anthracyclin, Taxan und Carboplatin	47 (28,5)	5 (5,7)	42 (53,8)	**< 0,001**
	Nur Anthracyclin o. Taxan	21 (12,7)	18 (20,7)	3 (3,8)	
	Andere[b]	13 (7,9)	6 (6,9)	7 (9,0)	
	Keine Angabe[c]	17	6	11	

a. Auswärts behandelt und/oder fehlende Dokumentation

b. Taxan und Carboplatin (5), Taxan und Bevacizumab (4), CMF (2), Anthracyclin und Bevacizumab (1) und Navelbine mono (1)

c. Inklusive Patientinnen, die eine Chemotherapie abgelehnt haben

3.1.1 Genetische Testungen

Bei 53,3% (97/182) der Patientinnen des Gesamtkollektivs bestand eine Indikation zur genetischen Testung und insgesamt 14,8 % (27/182) der Patientinnen des Gesamtkollektivs wies eine BRCA1/2-Mutation auf. Hierbei wurden 31,7 % (19/60) der Patientinnen der Kohorte B aufgrund der Indikationserweiterung der AGO im Jahr 2015 (s. Kapitel 5.1) einer genetischen Testung unterzogen und dabei wiesen 10,5 % (2/19) eine BRCA1/2-Mutation auf (s. Tabelle 3).

Im Kohortenvergleich stieg sowohl der Anteil genetisch getesteter Patientinnen ($X^2(1) = 19,9$; $p < 0,001$), als auch der Anteil BRCA1/2-negativer Patientinnen signifikant an ($X^2(2) = 28,7$; $p < 0,001$). Der Anteil BRCA1/2-positiver Patientinnen zeigte im Kohortenvergleich hingegen keine signifikante Veränderung (s. Tabelle 3).

Darüber hinaus wurden sowohl in der Kohorte A als auch in der Kohorte B signifikant mehr Patientinnen in der Altersgruppe < 60 Jahren genetisch getestet (A: $X^2(1) = 10,3$; $p = 0,001$; B: $X^2(1) = 39,3$; $p < 0,001$) (s. Tabelle 4). Weiterhin zeigt sich eine signifikante Zunahme der genetischen Testungen in der Altersgruppe < 60 Jahren (32 vs. 54) ($X^2(1) = 30,7$; $p < 0,001$), während sich in der Altersgruppe ≥ 60 Jahre keine signifikante Veränderung zeigte (1 vs. 7) ($p = 0,119$) (s. Tabelle 4).

Tabelle 3 - Übersicht zu genetischen Testungen

		Gesamt (%)	Kohorte A (%)	Kohorte B (%)	p
Indikation zur genetischen Testung[a]	Ja	97 (53,3)	37 (39,8)	60 (67,4)[b]	**< 0,001**
	Nein	85 (46,7)	56 (60,2)	29 (32,6)	
Genetische Testungen	Getestet	94 (51,6)	33 (35,5)	61 (68,5)	**< 0,001**
	Keine Befunde	88 (48,4)	60 (64,5)	28 (31,5)	
BRCA1/2-Mutationen	BRCA1/2+[c]	27 (14,8)	16 (17,2)	11 (12,4)	
	BRCA1/2-	67 (36,8)	17 (18,3)	50 (56,2)	**< 0,001**
	Keine Befunde	88 (48,4)	60 (64,5)	28 (31,5)	

a. Anhand der Checkliste zur Erfassung einer möglichen erblichen Belastung für Brust- und/oder Eierstockkrebs; bei Patientinnen mit Diagnosestellung **bis** 31.12.2014 anhand der Checkliste [46] (s. Kapitel 8.6) und **ab** 01.01.2015 anhand der Checkliste [7] (s. Kapitel 8.7) und der Empfehlung der AGO zur Indikationserweiterung genetischer Testungen auf Patientinnen mit TNBC < 60 Jahren, auch ohne positive Familienanamnese

b. 31,7 % (19/60) der Patientinnen wurden aufgrund der Indikationserweiterung der AGO im Jahre 2015 einer genetischen Testung unterzogen; 10,5 % (2/19) dieser Patientinnen wiesen eine BRCA1/2-Mutation auf

c. 12,6 % (23/182) BRCA1+, 1,6 % (3/182) BRCA2+ und 0,5 % (1/182) BRCA1+ und BRCA 2+

Tabelle 4 - Kreuztabelle zur Altersverteilung genetischer Testungen

Kohorte		Altersgruppe		p
		< 60 (%)	≥ 60 (%)	
A (2007 - 2013)	Getestet	32 (43,8)[a]	1 (5,0)[b]	**0,001**
	keine Befunde	41 (56,2)	19 (95,0)	
B (2014 - 2019)	Getestet	54 (90,0)[a]	7 (24,1)[b]	**< 0,001**
	keine Befunde	6 (10,0)	22 (75,9)	

a. $X^2(1) = 30,7$; $p < 0,001$

b. Fisher; $p = 0,119$

Das mittlere Alter der BRCA1/2-positiven Patientinnen lag mit 37,9 (± 7,6) Jahren signifikant niedriger als bei BRCA1/2-negativen Patientinnen mit 48,5 (± 11,6) Jahren ($t = 5,207$, $p < 0,001$). BRCA1/2-positive Patientinnen wiesen signifikant mehr T1-Tumore auf, wohingegen BRCA1/2-negative Patientinnen signifikant mehr T3/4-Tumore aufwiesen ($p = 0,029$). Darüber hinaus zeigte sich mit 57,7 % ein signifikant höherer Anteil an Mastektomien bei BRCA1/2-positiven Patientinnen ($X^2(1) = 3,93$; $p = 0,047$) und demnach ein signifikant niedrigerer Anteil an Bestrahlungen ($X^2(1) = 5,31$; $p = 0,021$). Bei 96,3 % (26/27) der Patientinnen mit BRCA1/2-Mutation lagen Informationen zum Operationsverfahren vor. 42,3 % (11/26) der Patientinnen erhielten hierbei eine BET, 46,2 % (12/26) eine primär-bilaterale Mastektomie, 3,9 % (1/26) eine zeitversetzt bilaterale Mastektomie und 7,7 % (2/26) eine unilaterale Mastektomie. Tabelle 5 fasst weitere klinisch-pathologische Charakteristika der genetisch getesteten Patientinnen zusammen.

Tabelle 5 - Vergleich BRCA1/2-mutierter und nicht-mutierter Patientinnen

		Gesamt (%)	BRCA1/2-pos. (%)	BRCA1/2-neg. (%)	p
Anzahl		94	27 (28,7)	67 (71,3)	
T-Stadium[a]	T1	43 (46,2)	17 (63,0)	26 (39,4)	**0,029**
	T2	40 (43,0)	10 (37,0)	30 (45,5)	
	T3/4	10 (10,8)	0 (0,0)	10 (15,2)	
	Keine Angabe	1	0	1	
N-Stadium[a]	N0	64 (68,1)	19 (70,4)	45 (67,2)	0,763
	N+	30 (31,9)	8 (29,6)	22 (32,8)	
M-Stadium	M0	91 (96,8)	27 (100,0)	64 (95,5)	0,555
	M1	3 (3,2)	0 (0,0)	3 (4,5)	
pCR	pCR	32 (51,6)	11 (68,8)	21 (45,7)	0,111
	non-pCR	30 (48,4)	5 (31,3)	25 (54,3)	
	Keine Angabe	3	1	2	
Grading	≤ 2	17 (18,5)	4 (16,0)	13 (19,4)	1,000
	3	75 (81,5)	21 (84,0)	64 (80,6)	
	Keine Angabe	2	2	0	
Ki-67	≤ 25	7 (9,0)	1 (5,9)	6 (9,8)	1,000
	> 25	71 (91,0)	16 (94,1)	55 (90,2)	
	Keine Angabe	16	10	6	
Therapiezeitpunkt	Neoadjuvant	65 (69,1)	17 (63,0)	48 (71,6)	0,363
	Adjuvant	26 (27,7)	10 (37,0)	16 (23,9)	
	Palliativ	3 (3,2)	0 (0,0)	3 (4,5)	
Operationsverfahren	Mastektomie	37 (41,6)	15 (57,7)	22 (34,9)	**0,047**
	BET	52 (58,4)	11 (42,3)	41 (65,1)	
	Keine Angabe	5	1	4	
Strahlentherapie	Ja	65 (69,1)	14 (51,9)	51 (76,1)	**0,021**
	Nein	29 (30,9)	13 (48,1)	16 (23,9)	

a. Bei neoadjuvant behandelten Patientinnen wurde das prä-neoadjuvante (klinische) Stadium berücksichtigt

3.1.2 Neoadjuvant behandelte Patientinnen

Insgesamt wurden 50,5 % (92/182) der Patientinnen des Gesamtkollektivs in einem neoadjuvanten Therapie-Setting behandelt. Im Kohortenvergleich zeigt sich eine signifikante Zunahme platinbasierter Therapieregime ($p < 0,001$). Darüber hinaus zeigten sich keine signifikanten klinisch-pathologischen Unterschiede zwischen den Kohorten. Mit 88,1 % wies der Großteil der Patientinnen weiterhin eine prä-neoadjuvante Tumorgröße von cT1 oder cT2 auf und es zeigten sich ähnliche pCR-Raten nach neoadjuvanter Therapie. Weitere klinisch-pathologische Daten sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6 - Klinisch-pathologische Charakteristika neoadjuvant behandelter Patientinnen

		Gesamt (%)	Kohorte A (%)	Kohorte B (%)	p
Anzahl		92 (100)	37 (40,2)	55 (59,8)	
Chemotherapie	Anthracyclin und Taxan	44 (48,4)	29 (80,6)	15 (27,3)	
	Anthracyclin, Taxan und Carboplatin	43 (47,3)	5 (13,9)	38 (69,1)	**< 0,001**
	Nur Anthracyclin o. Taxan	2 (2,2)	1 (2,8)	1 (1,8)	
	Andere	2 (2,2)	1 (2,8)	1 (1,8)	
	Keine Angabe	1			
cT-Stadium	T1	32 (34,8)	10 (27,0)	22 (40,0)	
	T2	39 (53,3)	21 (56,8)	28 (50,9)	0,352
	T3/4	11 (12,0)	6 (16,2)	5 (9,1)	
ypT-Stadium	ypT0	38 (45,2)	17 (54,8)	21 (39,6)	
	ypTis	6 (7,1)	2 (6,5)	4 (7,5)	0,401
	ypT1	25 (29,8)	6 (19.4)	19 (35,8)	
	ypT2-4	15 (17,9)	6 (19,4)	9 (17,0)	
	Keine Angabe[b]	8			
N-Stadium	pN0/ypN0	70 (76,1)	25 (67,6)	45 (81,8)	0,116
	cN+/ypN+	22 (23,9)	12 (32,4)	10 (18,2)	
Regressionsgrad[a]	0	7 (8,4)	3 (9,7)	4 (7,7)	
	1	24 (28,9)	5 (16,1)	19 (36,5)	
	2	8 (9,6)	4 (12,9)	4 (7,7)	0,329
	3	6 (7,2)	2 (6,5)	4 (7,7)	
	4	38 (45,8)	17 (54,8)	21 (40,4)	
	Keine Angabe[b]	9			
pCR	pCR[c]	42 (50,0)	18 (58,1)	24 (45,3)	0,258
	non-pCR	42 (50,0)	13 (41,9)	29 (54,7)	
	Keine Angabe[b]	8	6	2	

a. Nach Sinn et al. [122]

b. Lost to Follow-up, u.a. Auswärts operiert
c. Pathologische Komplettremission (pCR); ypT0/Tis und ypN0

3.1.2.1 Einfluss auf die Pathologische Komplettremission (pCR)

3.1.2.1.1 BRCA1/2-Mutation

Der Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein genetischer Veränderungen (BRCA1/2) und der pCR-Rate nach neoadjuvanter Chemotherapie wurde mithilfe einer Kreuztabelle und dem Chi^2-Test analysiert. Patientinnen mit primär-metastasierten

Tumoren wurden aus dieser Analyse ausgeschlossen. Hierbei konnten nominal höhere pCR-Raten bei BRCA1/2-Mutationsträgerinnen beobachtet werden (68,8 % vs. 45,7 %) Dieses Ergebnis war jedoch statistisch nicht signifikant ($X^2(1) = 2,54$, $p = 0,111$) (s. Tabelle 7).

Tabelle 7 - Kreuztabelle pCR und BRCA1/2-Status

		BRCA1/2-Status	
		BRCA1/2-pos. (%)	BRCA1/2-neg. (%)
Pathologische Komplettremission	pCR	11 (68,8)	21 (45,7)
	non-pCR	5 (31,3)	25 (54,3)

3.1.2.1.2 Platin

Der Zusammenhang zwischen einer AT-basierten Chemotherapie mit oder ohne Hinzunahme von Carboplatin und der pCR-Rate wurde mithilfe einer Kreuztabelle und dem Chi^2-Test analysiert. Patientinnen mit primär-metastasierten Tumoren wurden aus dieser Analyse ausgeschlossen. Hierbei konnte kein signifikanter Zusammenhang beobachtet werden ($X^2(1) = 0,050$; $p = 0,823$) (s. Tabelle 8).

Tabelle 8 - Kreuztabelle pCR und AT-basierte Chemotherapie ± Carboplatin

		Chemotherapie	
		AT mit Carboplatin	AT ohne Carboplatin
Pathologische Komplettremission	pCR	19 (48,7)	21 (51,2)
	non-pCR	20 (51,3)	20 (48,8)

3.2 Überlebens- und Ereignisdaten

Das mediane Follow-up des Gesamtkollektivs lag bei 37,0 (0 - 148) Monaten. 18,1 % (33/182) der Patientinnen des vorliegenden Kollektivs sind verstorben, hiervon 19 Patientinnen in Kohorte A und 14 in Kohorte B. Im Gesamtkollektiv, miteingenommen der primär-metastasierten Patientinnen, betrug die Zeit von der Diagnosestellung des TNBC bis zum Tode der Patientinnen im Median 21,0 und im Mittel 32,9 Monate (s. Tabelle 9). In Kohorte B lag die mittlere Überlebenszeit nach Diagnosestellung des TNBC bis zum Tode signifikant niedriger als in Kohorte A ($t = 2,2$; $p = 0,037$) (s. Tabelle 9 und Abbildung 5). Die Rezidiv-Ereignisse im Zeitverlauf sind in Tabelle 10 dargestellt. Hierbei wiesen Patientinnen zum Teil mehrere DFS-Ereignisse im Zeitverlauf auf (Lokalrezidiv, Zweitkarzinom und/oder Metastasen). Es traten hierbei größtenteils kontralaterale Zweitkarzinome als Spätrezidiv (> 5 Jahre nach Erstdiagnose) auf. Bei den 12 Spätrezidiv-Ereignissen handelte es sich um 7 Zweitkarzinome der Gegenseite, 3 Lokalrezidive und 2 Fernmetastasen (s. Tabelle 10). Von den 7 Patientinnen mit

kontralateralem Zweitkarzinom als Spätrezidiv, wurden fünf Patientinnen genetisch getestet und es wiesen 60,0 % (3/5) eine BRCA1/2-Mutation auf (s. Tabelle 10). Von den genetisch getesteten Patientinnen mit kontralateralem Zweitkarzinom als Spätrezidiv haben 80,0 % (4/5) eine BET und 20,0% (1/5) eine primär unilaterale Mastektomie zur operativen Resektion des Primarius erhalten. Zudem wiesen von den 3 Patientinnen mit einem Lokalrezidiv als Spätrezidiv insgesamt 100,0 % (3/3) eine BRCA1/2-Mutation auf (s. Tabelle 10). Hiervon erhielten 66,7 % (2/3) eine BET und 33,3 % (1/3) eine primär bilaterale Mastektomie zur Resektion des Primarius.

Tabelle 9 - Zeit von Diagnosestellung des TNBC bis zum Tod im Kohortenvergleich

	Gesamtkollektiv	Kohorte A	Kohorte B	p
Mittelwert (Std.- Abweichung)	32,9 (± 33,7)	42,4 (± 39,9)	19,9 (± 16,7)	**0,037**
Median (Minimum - Maximum)	21,0 (3 - 147)	37,0 (3 - 147)	15,0 (4 - 67)	

Tabelle 10 - Rezidiv-Ereignisse im Zeitverlauf[a]

	Zeitverlauf in Jahren	
	0 - 5 (%)	> 5 (%)
Zweitkarzinome (13)[b]	6 (46,2)	7[c] (53,8)
Lokalrezidive (22)	19 (86,4)	3[d] (13,6)
Fernmetastasen (39)	37 (94,9)	2 (5,1)

a. Patientinnen erlitten z.T. mehrere Ereignisse im Zeitverlauf, daher ist die Anzahl der Ereignisse höher als die tatsächliche Patientenzahl mit DFS-Ereignissen

b. Ausschluss von 4 Patientinnen mit synchronem Zweitkarzinom (primär-bilateral)

c. 60,0 % (3/5) BRCA1/2-positiv

d. 100 % (3/3) BRCA1/2-positiv

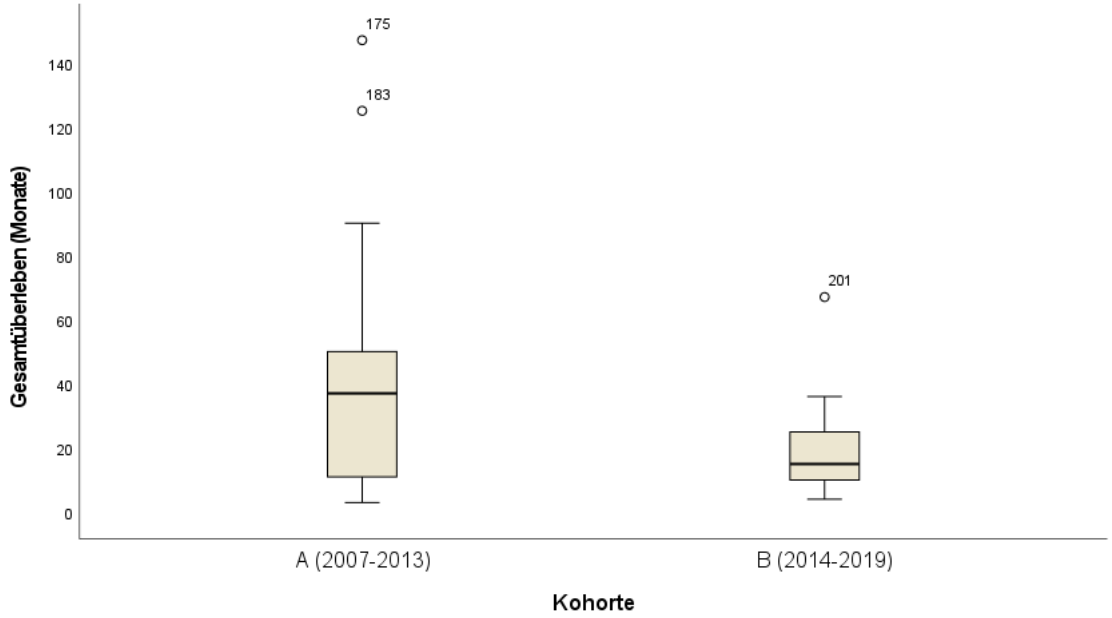

Abbildung 5 - Boxplot zum Kohortenvergleich des Gesamtüberlebens bis zum Tod

3.2.1 Zweitkarzinome

Im vorliegenden Patientenkollektiv wiesen insgesamt 9,3 % (17/182) der Patientinnen ein kontralaterales Zweitkarzinom auf. Hiervon wiesen 23,5 % (4/17) der Patientinnen ein synchrones (primär-bilateral) und 76,5 % (13/17) ein metachrones Zweitkarzinom auf. Insgesamt traten 53,8 % (7/13) der Zweitkarzinome > 5 Jahre nach Erstdiagnose des Primarius auf (s. Tabelle 10). Die Zeit von der Diagnosestellung des TNBC bis zum Auftreten eines metachronen Zweitkarzinoms betrug im Median 65,0 (16,0-107,0) Monate.

3.2.2 Lokalrezidive

Insgesamt 12,1 % (22/182) der Patientinnen erlitten ein Lokalrezidiv im Beobachtungszeitraum. Die mediane Zeit von Diagnosestellung des TNBC bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs lag bei 16,0 (1,0 - 126,0) Monaten. Mit 86,4 % (19/22) trat der Großteil der Lokalrezidive hierbei in den ersten 5 Jahren nach Erstdiagnose des Primarius auf (s. Tabelle 10). Von den Patientinnen, welche ein Lokalrezidiv erlitten haben, sind insgesamt 68,2 % (15/22) verstorben. Hierbei lag die mediane Zeit von Diagnosestellung des Lokalrezidivs bis zum Tod im Median bei 9,0 Monaten (0 - 61) im Gesamtkollektiv, bei 21,5 Monaten (0 - 61) in Kohorte A und bei 7,0 Monaten (2 - 11) in Kohorte B. Die mittleren Überlebenszeiten bis zum Tode nach einem Lokalrezidiv unterschieden sich zwischen den Kohorten nicht signifikant voneinander (21,9 vs. 6,7) (t = 2,0; p = 0,087) (s. Tabelle 12 und Abbildung 6). Hierbei muss jedoch angemerkt werden, dass 18 Patientinnen sowohl ein Lokalrezidiv als auch Fernmetastasen

aufwiesen. Bei insgesamt 50,0 % (11/22) der Patientinnen mit nachgewiesenen Lokalrezidiven waren die Lymphknoten beim Krankheitsrückfall mitbetroffen. Eine Übersicht zur Verteilung der Rezidiv-Lokalisationen wurde in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11 - Häufigkeitsverteilung der Rezidiv-Lokalisationen

	Anzahl	%
Gesamt	22	100
Mamma	6	27,3
Thoraxwand	5	22,7
Regionale Lymphabflusswege	5	22,7
Mamma und regionale Lymphabflusswege	3	13,6
Thoraxwand und regionale Lymphabflusswege	3	13,6

Tabelle 12 - Überlebenszeit nach Lokalrezidiv im Kohortenvergleich

	Gesamt	Kohorte A	Kohorte B	p
Mittelwert (Std.- Abweichung)	14,8 (± 17,2)	21,9 (± 21,4)	6,7 (± 3,2)	0,087
Median (Minimum - Maximum)	9 (0 - 61)	21,5 (0 - 61)	7 (2 - 11)	

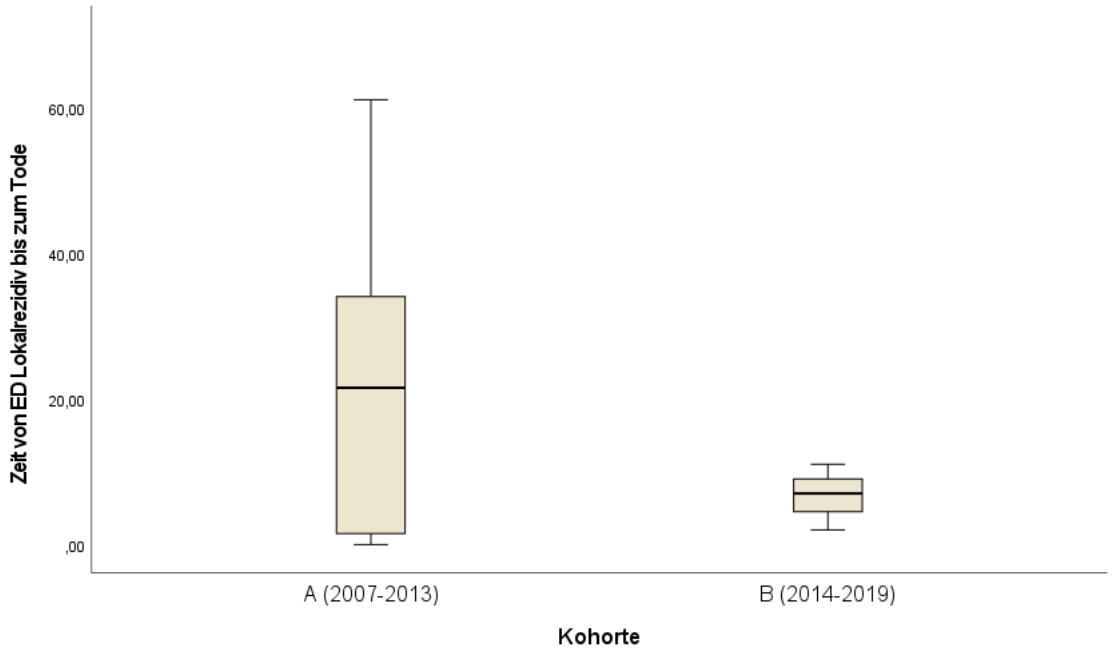

Abbildung 6 - Boxplot zum Kohortenvergleich des Gesamtüberlebens nach Diagnosestellung von Lokalrezidiven

3.2.3 Fernmetastasen

Insgesamt 21,4 % (39/182) der Patientinnen erlitten Fernmetastasen im Beobachtungszeitraum. 4,4 % (8/182) der Patientinnen wiesen hierbei zum Zeitpunkt

der Erstdiagnose Metastasen auf. Mit 94,9 % (37/39) traten Metastasen größtenteils in den ersten fünf Jahren nach Erstdiagnose des Primarius auf (s. Tabelle 10). Bei dem Großteil der Patientinnen zeigte sich hierbei das Bild einer viszeralen Metastasierung in die Lunge (46,2 %), in die Leber (30,8 %) oder in das zentrale Nervensystem (33,3 %), während insgesamt 35,9 % der Patientinnen ossäre Metastasen entwickelten. Meist zeigte sich jedoch eine Kombination aus verschiedenen Lokalisationen. Die genauen Häufigkeitsverteilungen sind in Tabelle 13 und Tabelle 14 aufgeführt. Die Zeit von Diagnosestellung des TNBC bis zum Auftreten von Metastasen lag bei Patientinnen mit primär nicht-metastasierten Tumoren (31) im Median bei 17,0 (1,0 - 128,0) und im Mittel bei 23,4 (± 25,9) Monaten. Von den primär nicht-metastasierten Patientinnen, welche im Verlauf Metastasen entwickelten, sind insgesamt 77,4 % (24/31) im Beobachtungszeitraum verstorben. Hierbei lag die mediane Zeit von Diagnosestellung der Metastasen bis zum Tode bei 7,5 Monaten (0 - 61) im Gesamtkollektiv, bei 10,0 Monaten (0 - 61) in Kohorte A und bei 4,0 Monaten (0 - 14) in Kohorte B. Die mittleren Überlebenszeiten nach Diagnosestellung der Metastasen bis zum Tode unterschieden sich zwischen den Kohorten nicht signifikant voneinander (14,5 vs. 5,2) (t = 2,0; p = 0,061) (s. Tabelle 15 und Abbildung 7).

Tabelle 13 - Häufigkeitsverteilung der Metastasen-Lokalisationen

	Anzahl[a]	%
Gesamt[a]	39	100
Pulmonal	18	46,2
Ossär	14	35,9
ZNS	13	33,3
Hepar	12	30,8
Pleura	9	23,1
Periphere Lymphknoten	8	20,5
Niere	2	5,1
Ovar	1	2,6
Perikard	1	2,6
Peritoneum	1	2,6

a. Da mehrere Lokalisationen möglich sind ist die Summe der Lokalisationen größer als die Gesamtsumme

Tabelle 14 - Lokalisationsverteilung der Metastasen

	Anzahl	%
Gesamt	39	100
Viszeral und ossär	5	13,2
Nur viszeral	5	13,2
Viszeral und ZNS	5	13,2
Nur ossär	2	5,3
Nur lymphogen	4	10,5
Nur ZNS	4	10,5
Lymphogen, viszeral und ossär	4	10,5
Lymphogen und viszeral	3	7,9
Lymphogen, viszeral, ZNS und ossär	3	7,9
Lymphogen, ZNS und viszeral	2	5,3
Viszeral, ZNS und ossär	1	2,6
Keine Angabe	1	

Tabelle 15 - Überlebenszeit nach Metastasierung im Kohortenvergleich

	Gesamt	Kohorte A	Kohorte B	p
Mittelwert (Std.- Abweichung)	11,0 (± 14,3)	14,5 (± 17,0)	5,2 (± 4,6)	0,061
Median (Minimum - Maximum)	7,7 (0 - 61)	10,0 (0 - 61)	4,0 (0 - 14)	

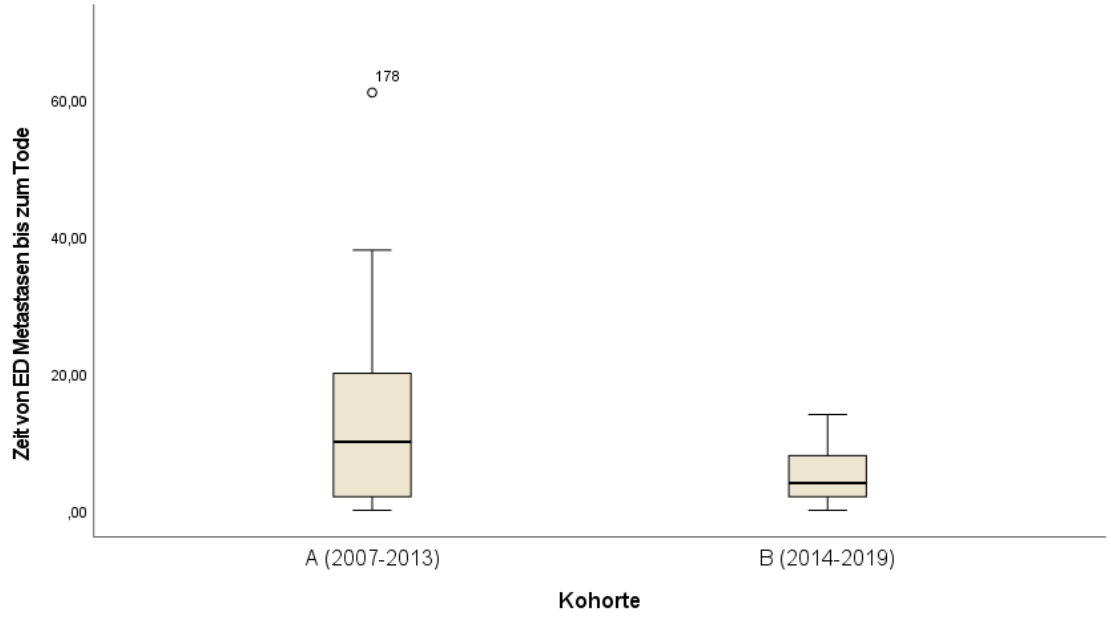

Abbildung 7 - Boxplot zum Kohortenvergleich des Gesamtüberlebens nach Diagnosestellung von Metastasen

3.3 Univariate Analysen

In den folgenden univariaten Ereigniszeitanalysen wurden Patientinnen mit primär-metastasierten Tumoren (8) sowie Patientinnen mit einem Follow-up von < 6 Monaten (9) ausgeschlossen. In den Subgruppenanalysen der neoadjuvant behandelten Gruppe wurden Patientinnen, welche eine post-neoadjuvante Chemotherapie mit Capecitabin erhielten (4), ebenfalls ausgeschlossen. In den folgenden Kapiteln wird zunächst auf signifikante Ergebnisse eingegangen. Die statistische Berichterstattung sowie nicht-signifikante Ergebnisse wurden in Tabellen zusammengefasst.

3.3.1 Gesamtüberleben (OS)

3.3.1.1 Gesamtkollektiv

Das mediane Gesamtüberleben (OS) primär nicht-metastasierter Patientinnen des Gesamtkollektivs lag bei 39,0 (6 - 148) Monaten. Die 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) von Patientinnen mit primär nicht-metastasiertem TNBC lag bei 79,3 und die 10-JÜR bei 75,6 % (s. Abbildung 8). Die Faktoren Altersgruppe, T- und N-Stadium zeigten signifikanten Einfluss auf das OS des Gesamtkollektivs. Hierbei zeigten Patientinnen mit einem Alter von ≥ 60 Jahren bei Diagnosestellung ein 2,3-fach, Patientinnen mit Tumoren der Größe T2-4 ein 9,6-fach und mit Lymphknotenbefall ein 5,0-fach signifikant erhöhtes Risiko, im Beobachtungszeitraum zu versterben (s. Tabelle 16). Die Grafiken der jeweiligen Ereigniszeitanalysen wurden in den Abbildungen 9 bis 11 dargestellt.

Tabelle 16 - Ergebniszusammenfassung univariater Ereigniszeitanalyse, OS Gesamtkollektiv

		n	5-JÜR (%)	HR (95%CI)	p
Kohorte	A (2007 - 2013)	87	80,2	1,4 (0,6 - 3,2)	0,395
	B (2014 - 2019)	78	81,5		
Altersgruppe	< 60	123	81,9	2,3 (1,1 - 5,0)	**0,034**
	≥ 60	42	72,0		
Menopausenstatus	Prämenopause	81	82,2	2,1 (1,0 - 4,5)	0,068
	Postmenopause	84	76,5		
T-Stadium[a]	T1	65	94,5	9,6 (2,3 - 40,8)	**0,002**
	T2-4	99	70,5		
N-Stadium[a]	N0	105	91,0	5,0 (2,2 - 11,4)	**< 0,001**
	N+	60	59,9		
Grading	≤ G2	37	83,5	1,5 (0,6 - 4,0)	0,406
	G3	126	78,0		
Ki-67	≤ 25 %	15	b	2,8 (0,4 - 20,7)	0,325
	> 25 %	101	76,7		
BRCA1/2	BRCA1/2+	27	91,3	0,3 (0,1 - 1,3)	0,110
	BRCA1/2-	62	77,4		
Therapiezeitpunkt	Adjuvant	75	83,4	1,4 (0,6 - 3,0)	0,413
	Neoadjuvant	90	74,2		

Chemotherapie	AT - Carboplatin	81	82,5	1,7 (0,6 - 4,5)	0,335
	AT + Carboplatin	45	81,6		
Operationsverfahren	Mastektomie	68	76,8	0,5 (0,2 - 1,0)	0,062
	BET	92	83,1		

a. Bei neoadjuvant behandelten Patientinnen wurde das prä-neoadjuvante Stadium berücksichtigt

b. Durch zu kleine Fallzahl oder fehlendes Auftreten von Ereignissen in dieser Gruppe konnte keine 5-JÜR und/oder Cox-Regression berechnet werden

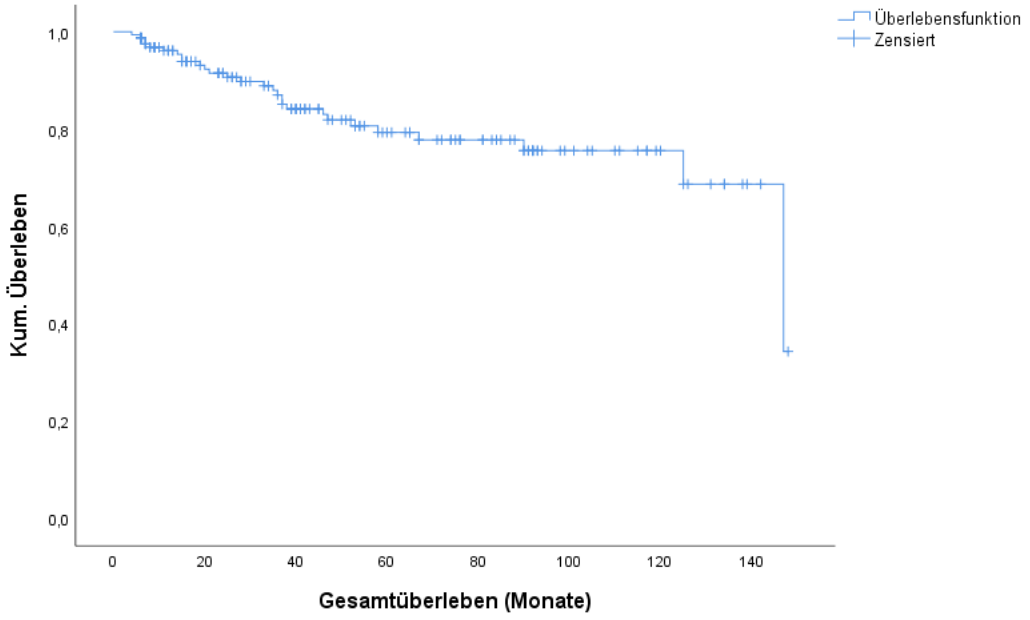

Abbildung 8 - OS Gesamtkollektiv

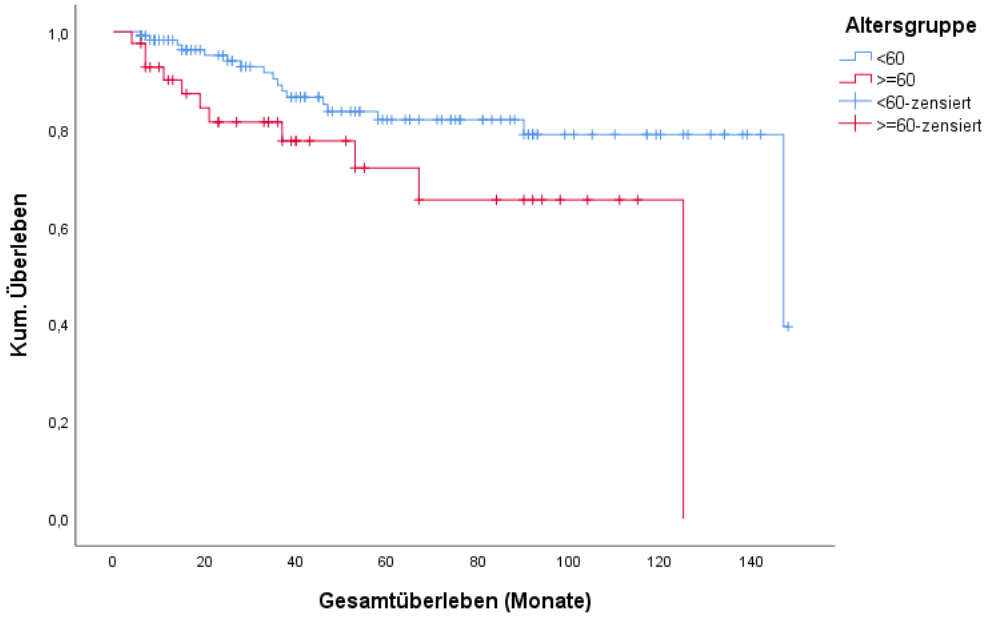

Abbildung 9 - OS Gesamtkollektiv, Differenzierung nach Altersgruppe

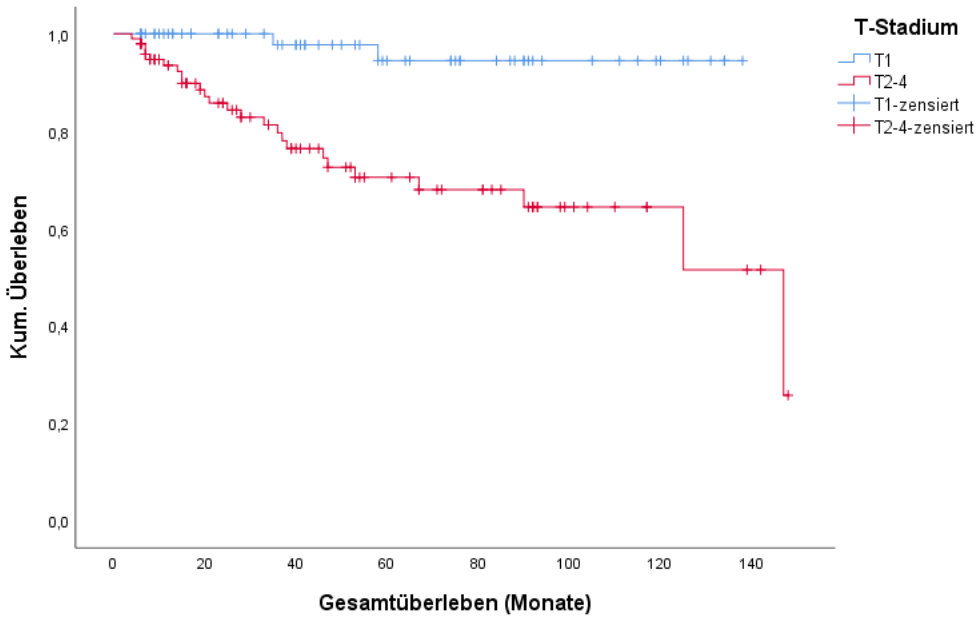

Abbildung 10 - OS Gesamtkollektiv, Differenzierung nach T-Stadium

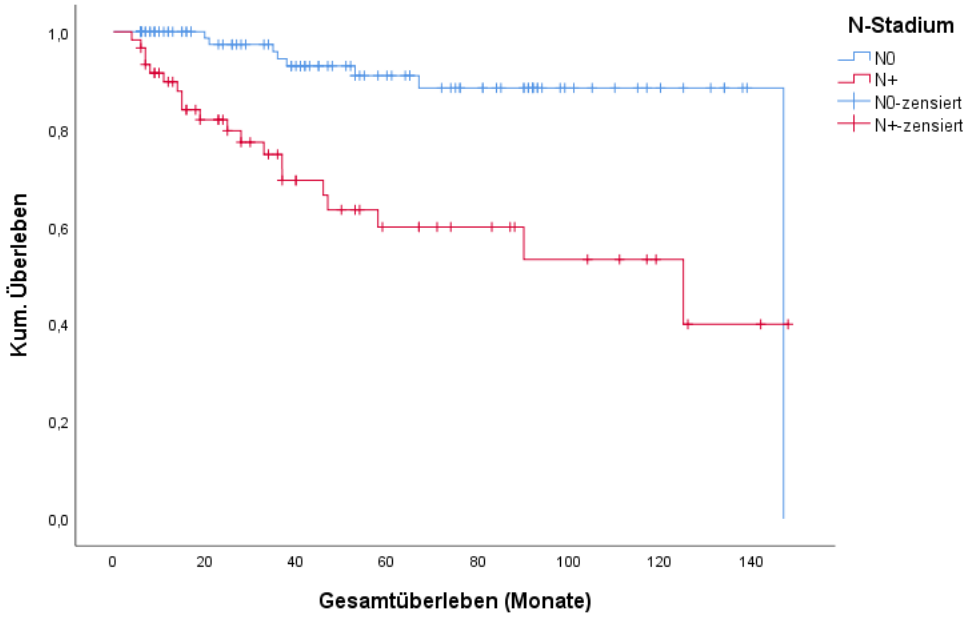

Abbildung 11 - OS Gesamtkollektiv, Differenzierung nach N-Stadium

3.3.1.2 Kohorte A (2007 - 2013)

In der Subgruppenanalyse des OS der Kohorte A lagen die 5- und 10-JÜR bei 80,2 und 77,9 % (s. Abbildung 12). Die Faktoren Menopausenstatus, T- und N-Stadium zeigten signifikanten Einfluss auf das OS der Kohorte A. Patientinnen in der Postmenopause

wiesen ein 3,1-fach, mit Tumoren der Größe T2-4 ein 5,5-fach und mit Lymphknotenbefall ein 6,4-fach signifikant erhöhtes Risiko auf, im Beobachtungszeitraum der Kohorte A zu versterben (s. Tabelle 17). Die Grafiken der jeweiligen Ereigniszeitanalysen wurden in den Abbildungen 13 bis 15 dargestellt.

Tabelle 17 - Ergebniszusammenfassung univariater Ereigniszeitanalyse, OS Kohorte A

		n	5-JÜR (%)	HR (95%CI)	p
Altersgruppe	< 60	68	81,9	1,8 (0,6 - 5,2)	0,283
	≥ 60	19	74,6		
Menopausenstatus	Prämenopause	47	86,6	3,1 (1,1 - 8,9)	**0,032**
	Postmenopause	40	72,9		
T-Stadium[a]	T1	34	92,7	5,5 (1,2 - 24,2)	**0,026**
	T2-4	52	73,5		
N-Stadium[a]	N0	54	92,8	6,4 (2,1 - 19,7)	**0,001**
	N+	33	59,9		
Grading	≤ G2	22	78,9	1,3 (0,4 - 4,0)	0,685
	G3	63	80,5		
Ki-67	≤ 25 %	3	b	b	b
	> 25 %	38	78,8		
BRCA1/2	BRCA1/2+	16	b	b	b
	BRCA1/2-	17	75,0		
Therapiezeitpunkt	Adjuvant	50	83,7	1,6 (0,6 - 4,2)	0,360
	Neoadjuvant	37	74,9		
Chemotherapie	AT - Carboplatin	56	80,2	1,0 (0,1 - 8,0)	0,989
	AT + Carboplatin	5	b		
Operationsverfahren	Mastektomie	29	79,8	0,5 (0,2 - 1,5)	0,227
	BET	53	82,4		

a. Bei neoadjuvant behandelten Patientinnen wurde das prä-neoadjuvante Stadium berücksichtigt

b. Durch zu kleine Fallzahl oder fehlendes Auftreten von Ereignissen in dieser Gruppe konnte keine 5-JÜR und/oder Cox-Regression berechnet werden

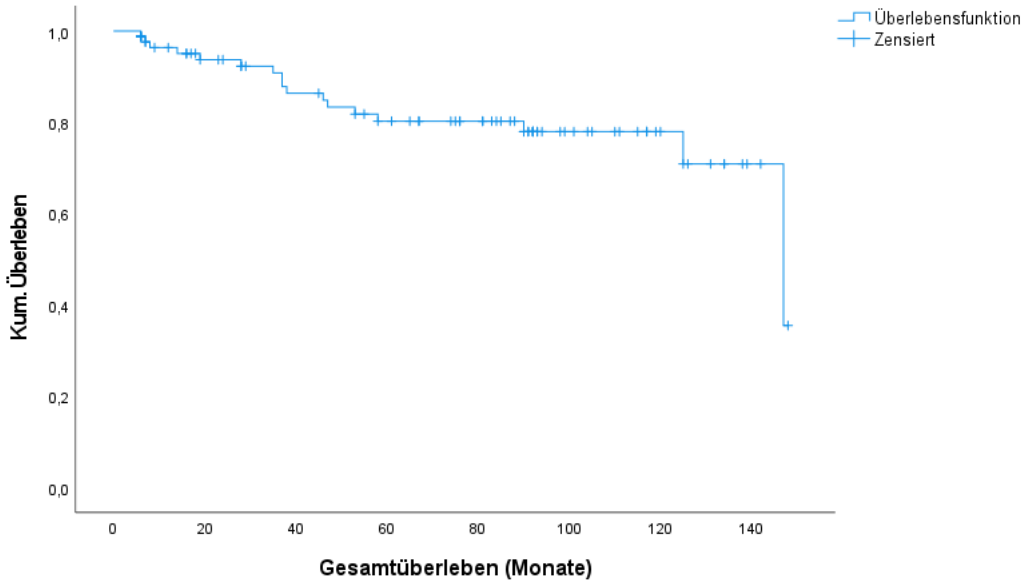

Abbildung 12 - OS Kohorte A

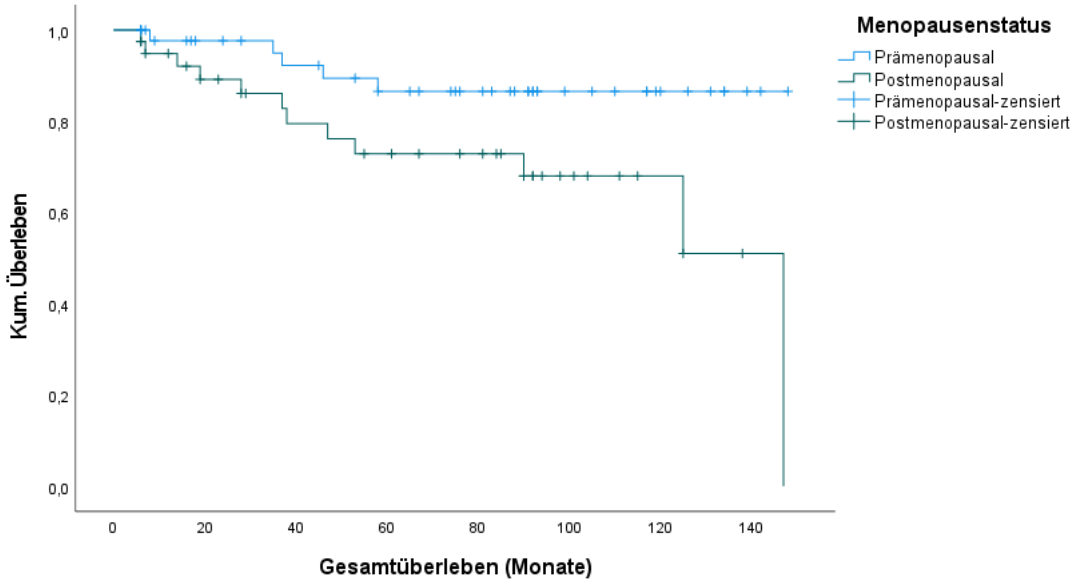

Abbildung 13 - OS Kohorte A, Differenzierung nach Menopausenstatus

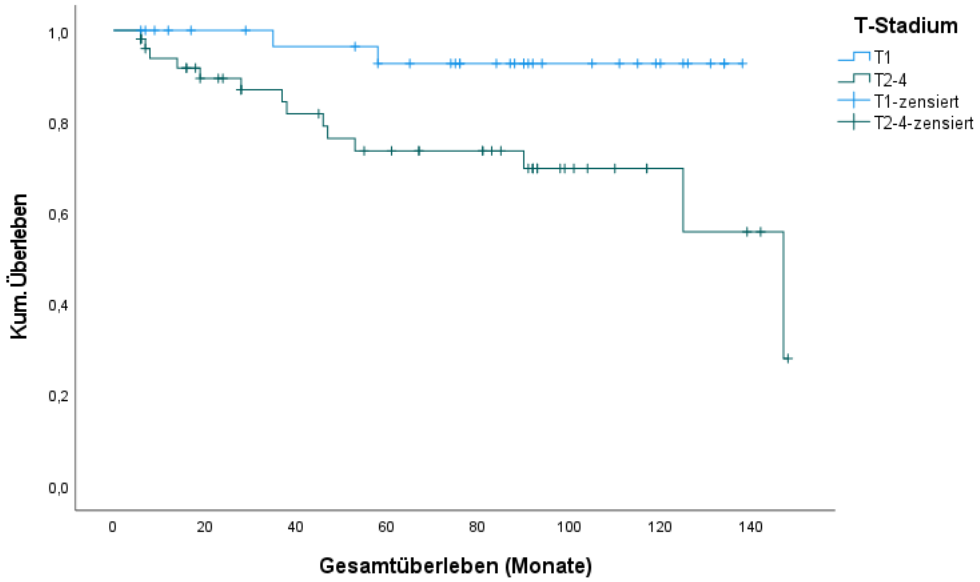

Abbildung 14 - OS Kohorte A, Differenzierung nach T-Stadium

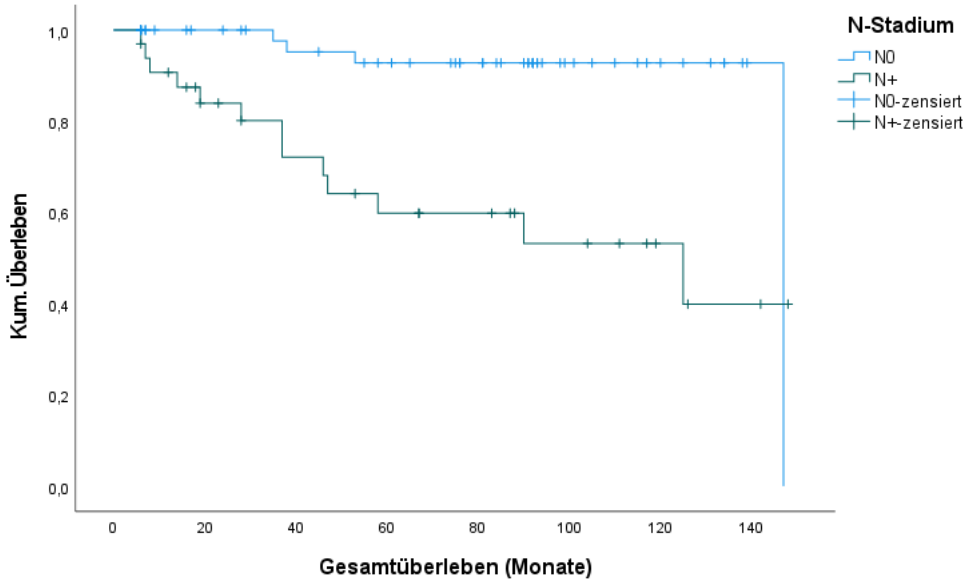

Abbildung 15 - OS Kohorte A, Differenzierung nach N-Stadium

3.3.1.3 Kohorte B (2014 - 2019)

In der Subgruppenanalyse des OS der Kohorte B lag die 5-JÜR bei 81,5 % (s. Abbildung 16). Eine 10-JÜR konnte aufgrund von zu kurzer Beobachtungszeit nicht berechnet werden. Keine Faktoren zeigten signifikanten Einfluss auf das OS der Kohorte B (s. Tabelle 18).

Tabelle 18 - Ergebniszusammenfassung univariater Ereigniszeitanalyse, OS Kohorte B

		n	5-JÜR (%)	HR (95%CI)	p
Altersgruppe	< 60	55	84,0	2,8 (0,9 - 9,2)	0,090
	≥ 60	23	76,0		
Menopausenstatus	Prämenopause	34	76,6	1,1 (0,3 - 3,5)	0,934
	Postmenopause	44	85,4		
T-Stadium[a]	T1	31	b	b	b
	T2-4	47	69,1		
N-Stadium[a]	N0	51	89,8	3,4 (1,0 - 11,5)	0,055
	N+	27	66,6		
Grading	≤ G2	15	b	2,5 (0,3 - 20,7)	0,389
	G3	63	78,2		
Ki-67	≤ 25 %	12	b	2,4 (0,3 - 20,0)	0,417
	> 25 %	63	79,0		
BRCA1/2	BRCA1/2+	11	77,8	1,3 (0,2 - 7,3)	0,746
	BRCA1/2-	45	86,2		
Therapiezeitpunkt	Adjuvant	25	86,8	0,8 (0,2 - 2,8)	0,766
	Neoadjuvant	53	78,2		
Chemotherapie	AT - Carboplatin	25	89,9	2,4 (0,5 - 12,3)	0,306
	AT + Carboplatin	40	79,1		
Operationsverfahren	Mastektomie	39	75,7	0,5 (0,1 - 1,7)	0,238
	BET	39	88,9		

a. Bei neoadjuvant behandelten Patientinnen wurde das prä-neoadjuvante Stadium berücksichtigt

b. Durch zu kleine Fallzahl oder fehlendes Auftreten von Ereignissen in dieser Gruppe konnte keine 5-JÜR und/oder Cox-Regression berechnet werden

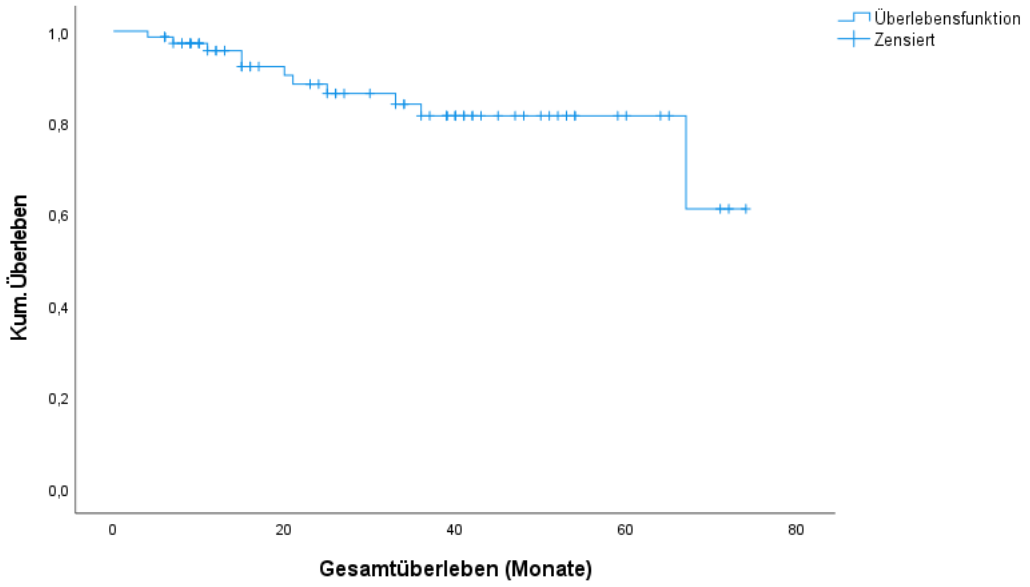

Abbildung 16 - OS Kohorte B

3.3.1.4 Neoadjuvant behandelte Patientinnen

In der Subgruppenanalyse des OS der neoadjuvant behandelten Patientinnen zeigten die Faktoren T- und N-Stadium sowie die pathologische Komplettremission (pCR) signifikanten Einfluss. Patientinnen mit einer Tumorgröße von ypT1 wiesen ein 6,9-fach, mit ypT2-4 ein 11,3-fach, mit pN+/ypN+ ein 6,0-fach und mit non-pCR ein 8,0-fach signifikant erhöhtes Risiko auf, im Beobachtungszeitraum zu versterben (s. Tabelle 19). Die Grafiken der jeweiligen Ereigniszeitanalysen wurden in den Abbildungen 17 bis 19 dargestellt.

Tabelle 19 - Ergebniszusammenfassung univariater Ereigniszeitanalyse, OS neoadjuvante Gruppe

		n	5-JÜR (%)	HR (95%CI)	p
T-Stadium[a]	ypT0/Tis	44	91,3		
	ypT1[b]	22	52,4	6,9 (1,4 - 34,5)	**0,018**
	ypT2-4[b]	14	52,7	11,3 (2,3 - 56,2)	**0,003**
N-Stadium	pN0/ypN0	67	86,3	6,0 (2,1 - 16,9)	**0,001**
	pN+/ypN+	19	40,7		
pCR	pCR	42	91,3	8,0 (1,8 - 35,9)	**0,007**
	non-pCR	38	55,9		

a. Post-neoadjuvantes T-Stadium

b. Die Hazardraten (HR) beziehen sich auf die Referenzgruppe ypT0/Tis

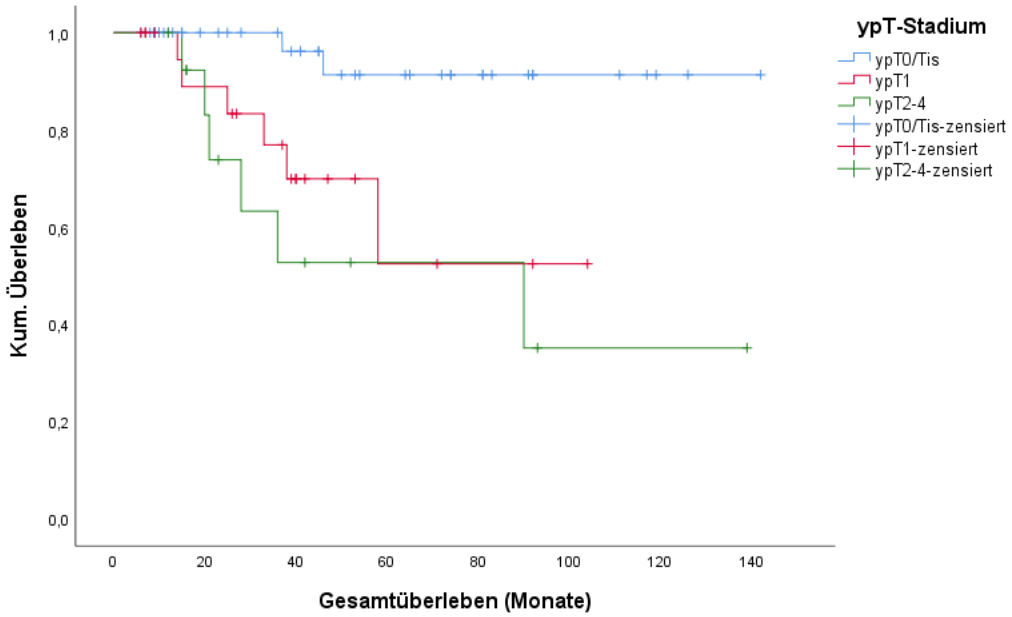

Abbildung 17 - OS neoadjuvante Gruppe, Differenzierung nach T-Stadium

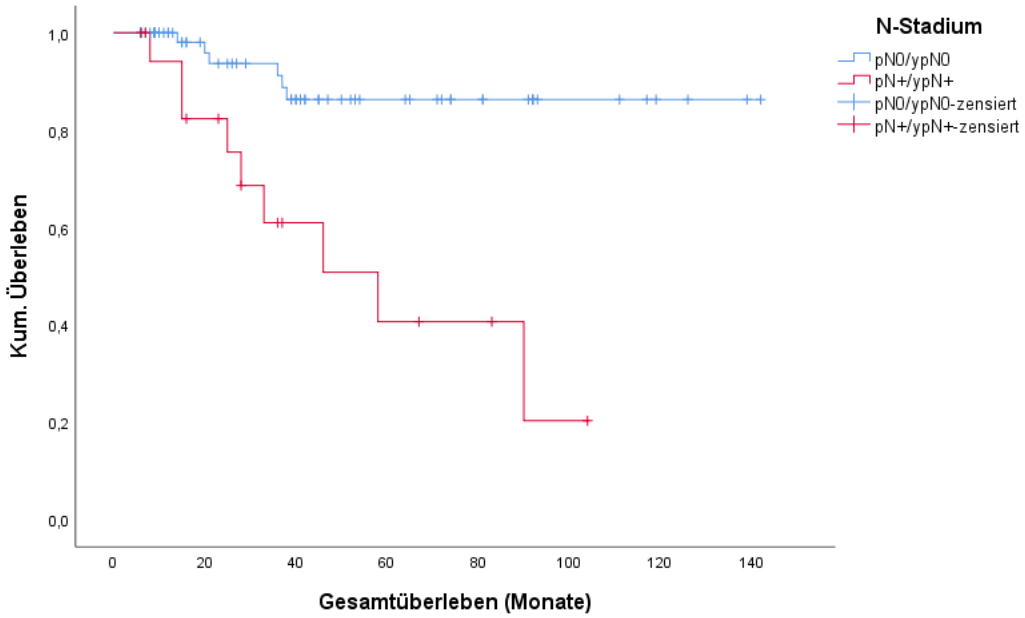

Abbildung 18 - OS neoadjuvante Gruppe, Differenzierung nach N-Stadium

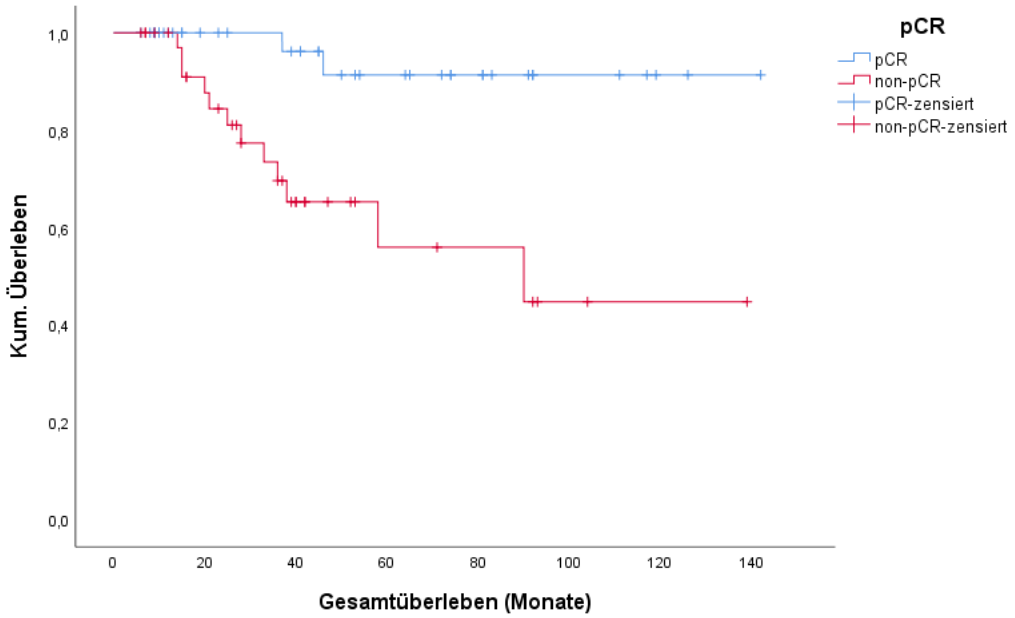

Abbildung 19 - OS neoadjuvante Gruppe, Differenzierung nach pCR

3.3.2 Krankheitsfreies-Überleben (DFS)

3.3.2.1 Gesamtkollektiv

Das mediane Krankheitsfreie-Überleben (DFS) primär nicht-metastasierter Patientinnen des Gesamtkollektivs lag bei 29,5 (0 - 139) Monaten. Insgesamt erlitten 27,3 % der Patientinnen ein DFS-Ereignis (Lokalrezidiv und/oder Fernmetastase und/oder

kontralaterales metachrones Zweitkarzinom) im Laufe des Beobachtungszeitraums. Die 5-Jahres-Krankheitsfreie-Überlebensrate (5-JKÜR) lag bei 73,5 und die 10-JKÜR bei 48,6 % (s. Abbildung 20). Die Faktoren T- und N-Stadium zeigten signifikanten Einfluss auf das DFS des Gesamtkollektivs. Patientinnen mit Tumoren der Größe T2-4 zeigten hierbei ein 2,0-fach und mit Lymphknotenbefall ein 4,3-fach signifikant erhöhtes Risiko, ein DFS-Ereignis im Beobachtungszeitraum zu erleiden (s. Tabelle 20). Die Grafiken der jeweiligen Ereigniszeitanalysen wurden in den Abbildungen 21 und 22 dargestellt.

Tabelle 20 - Ergebniszusammenfassung univariater Ereigniszeitanalyse, DFS Gesamtkollektiv

		n	5-JKÜR (%)	HR (95%CI)	p
Kohorte	A (2007 - 2013)	87	74,3	1,3 (0,2 - 2,5)	0,479
	B (2014 - 2019)	78	75,1		
Altersgruppe	< 60	123	77,3	1,8 (0,9 - 3,4)	0,058
	≥ 60	42	61,9		
Menopausenstatus	Prämenopause	81	79,0	1,7 (0,94 - 3,1)	0,094
	Postmenopause	84	68,0		
T-Stadium[a]	T1	65	84,3	2,0 (1,1 - 3,0)	**0,030**
	T2-4	99	65,9		
N-Stadium[a]	N0	105	83,8	4,3 (2,3 - 8,1)	**< 0,001**
	N+	60	56,8		
Grading	≤ G2	37	75,1	1,3 (0,6 - 2,7)	0,495
	G3	126	72,7		
Ki-67	≤ 25 %	15	93,3	3,4 (0,5 - 25,0)	0,235
	> 25 %	101	73,4		
BRCA1/2	BRCA1/2+	27	81,2	0,9 (0,4 - 2,1)	0,802
	BRCA1/2-	62	75,3		
Therapiezeitpunkt	Adjuvant	75	80,5	1,8 (1,0 - 3,3)	0,070
	Neoadjuvant	90	67,7		
Chemotherapie	AT - Carboplatin	81	81,3	1,5 (0,6 - 3,6)	0,344
	AT + Carboplatin	45	70,7		
Operationsverfahren	Mastektomie	68	65,2	0,6 (0,3 - 1,1)	0,082
	BET	92	78,9		

a. Bei neoadjuvant behandelten Patientinnen wurde das prä-neoadjuvante Stadium berücksichtigt

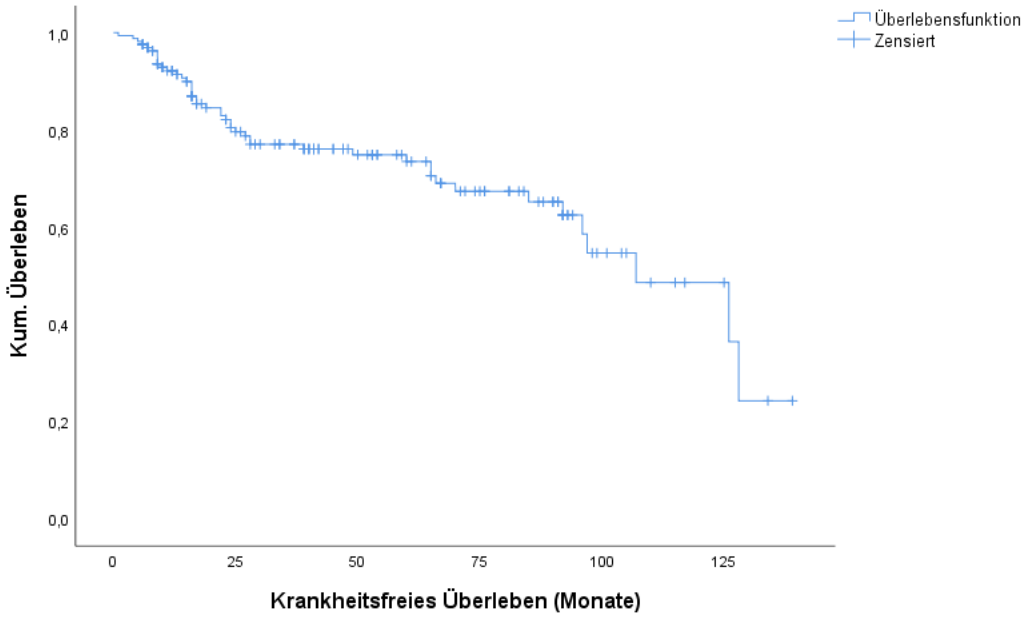

Abbildung 20 - DFS Gesamtkollektiv

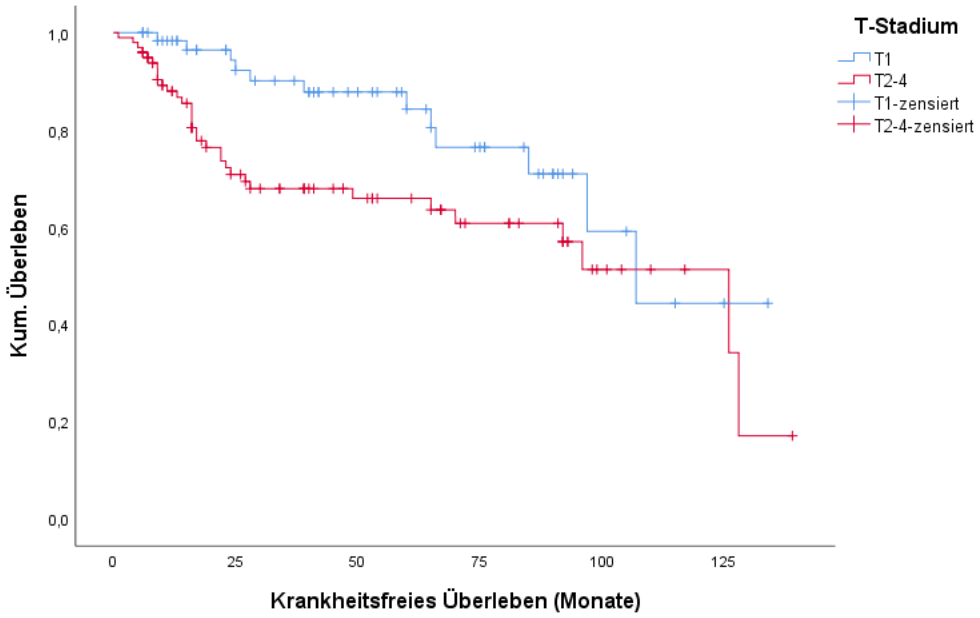

Abbildung 21 - DFS Gesamtkollektiv, Differenzierung nach T-Stadium

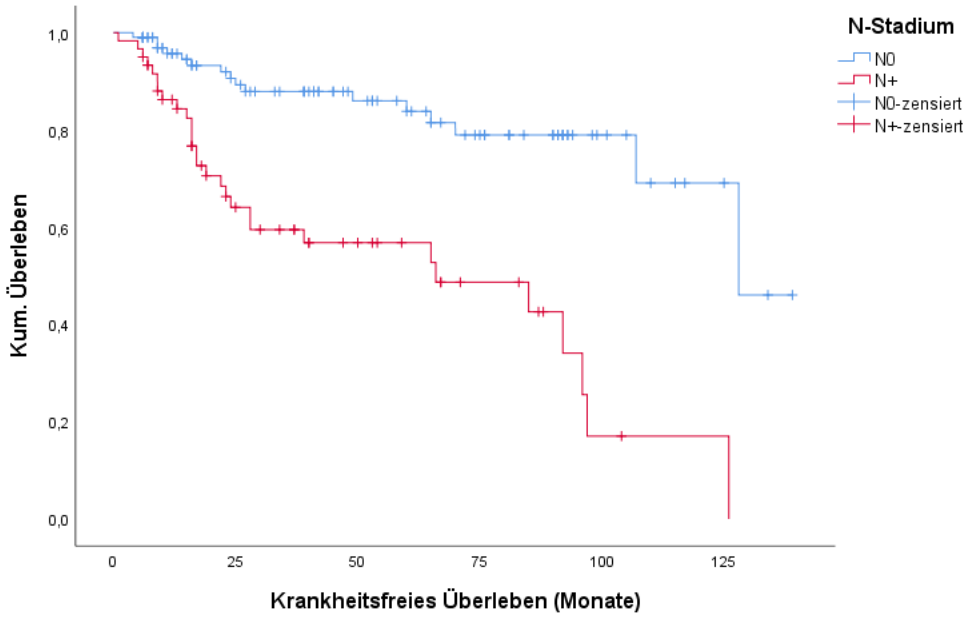

Abbildung 22 - DFS Gesamtkollektiv, Differenzierung nach N-Stadium

3.3.2.2 Kohorte A (2007 - 2013)

In der Subgruppenanalyse des DFS der Kohorte A lagen die 5- und 10-JKÜR bei 74,3 und 50,0 % (s. Abbildung 23). Das N-Stadium zeigte signifikanten Einfluss auf das DFS der Kohorte A. Hierbei wiesen Patientinnen mit Lymphknotenbefall ein 5,1-fach signifikant erhöhtes Risiko auf, ein DFS-Ereignis im Beobachtungszeitraum zu erleiden (s. Tabelle 21). Die Grafik der Ereigniszeitanalyse wurde in Abbildung 24 dargestellt.

Tabelle 21 - Ergebniszusammenfassung univariater Ereigniszeitanalyse, DFS Kohorte A

		n	5-JKÜR (%)	HR (95%CI)	p
Altersgruppe	< 60	68	77,3	1,6 (0,7 - 3,8)	0,241
	≥ 60	19	63,2		
Menopausenstatus	Prämenopause	47	87,3	2,0 (1,0 - 4,3)	0,060
	Postmenopause	40	62,8		
T-Stadium[a]	T1	34	82,4	1,7 (0,8 - 3,6)	0,214
	T2-4	52	68,6		
N-Stadium[a]	N0	54	86,2	5,1 (2,3 - 11,5)	**< 0,001**
	N+	33	55,6		
Grading	≤ G2	22	73,5	1,2 (0,5 - 2,9)	0,658
	G3	63	74,2		
Ki-67	≤ 25 %	3	b	b	b
	> 25 %	38	74,9		
BRCA1/2	BRCA1/2+	16	85,1	0,8 (0,3 - 2,3)	0,700
	BRCA1/2-	17	70,6		
Therapiezeitpunkt	Adjuvant	50	81,6	2,0 (0,9 - 4,1)	0,078
	Neoadjuvant	37	64,1		

Chemotherapie	AT - Carboplatin	56	79,3	1,5 (0,4 - 6,7)	0,577
	AT + Carboplatin	5	50,0		
Operationsverfahren	Mastektomie	29	60,2	0,5 (0,3 - 1,1)	0,101
	BET	53	80,7		

a. Bei neoadjuvant behandelten Patientinnen wurde das prä-neoadjuvante Stadium berücksichtigt

b. Durch zu kleine Fallzahl oder fehlendes Auftreten von Ereignissen in dieser Gruppe konnte keine 5-JKÜR und/oder Cox-Regression berechnet werden

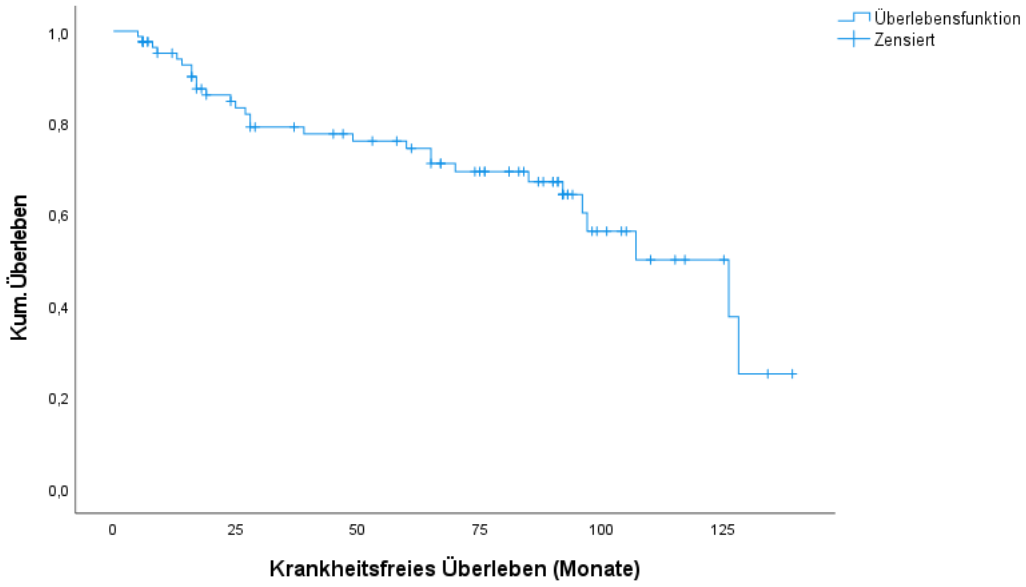

Abbildung 23 - DFS Kohorte A

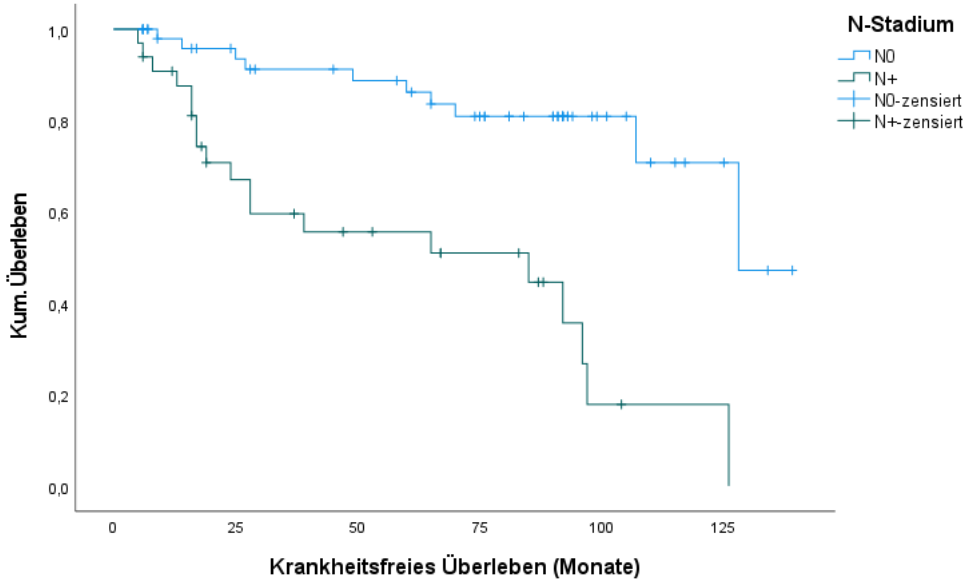

Abbildung 24 - DFS Kohorte A, Differenzierung nach N-Stadium

3.3.2.3 Kohorte B (2014 - 2019)

In der Subgruppenanalyse des DFS der Kohorte B lag die 5-JKÜR bei 75,1 % (s. Abbildung 25). Eine 10-JKÜR konnte aufgrund von zu kurzer Beobachtungszeit nicht berechnet werden. Das N-Stadium zeigte signifikanten Einfluss auf das DFS der Kohorte B. Hierbei wiesen Patientinnen mit Lymphknotenbefall ein 3,2-fach signifikant erhöhtes Risiko auf, ein DFS-Ereignis im Beobachtungszeitraum zu erleiden (s. Tabelle 22). Die Grafik der Ereigniszeitanalyse wurde in der Abbildung 26 dargestellt.

Tabelle 22 - Ergebniszusammenfassung univariater Ereigniszeitanalyse, DFS Kohorte B

		n	5-JKÜR (%)	HR (95%CI)	p
Altersgruppe	< 60	55	79,0	2,0 (0,8 - 5,4)	0,162
	≥ 60	23	65,9		
Menopausenstatus	Prämenopause	34	72,2	1,2 (0,4 - 3,2)	0,735
	Postmenopause	44	77,6		
T-Stadium[a]	T1	31	90,3	3,4 (1,0 - 11,8)	0,060
	T2-4	47	64,4		
N-Stadium[a]	N0	51	83,7	3,2 (1,1 - 8,7)	**0,027**
	N+	27	60,7		
Grading	≤ G2	15	84,0	1,5 (0,4 - 7,0)	0,581
	G3	63	73,7		
Ki-67	≤ 25 %	12	91,7	3,1 (0,4 - 24,4)	0,288
	> 25 %	63	73,1		
BRCA1/2	BRCA1/2+	11	77,8	1,2 (0,3 - 4,8)	0,788
	BRCA1/2-	45	79,0		
Therapiezeitpunkt	Adjuvant	23	82,3	1,3 (0,4 - 4,1)	0,620
	Neoadjuvant	53	71,2		
Chemotherapie	AT - Carboplatin	25	85,9	2,2 (0,6 - 8,6)	0,252
	AT + Carboplatin	40	74,6		
Operationsverfahren	Mastektomie	39	72,4	0,7 (0,3 - 2,0)	0,522
	BET	39	78,8		

a. Bei neoadjuvant behandelten Patientinnen wurde das prä-neoadjuvante Stadium berücksichtigt

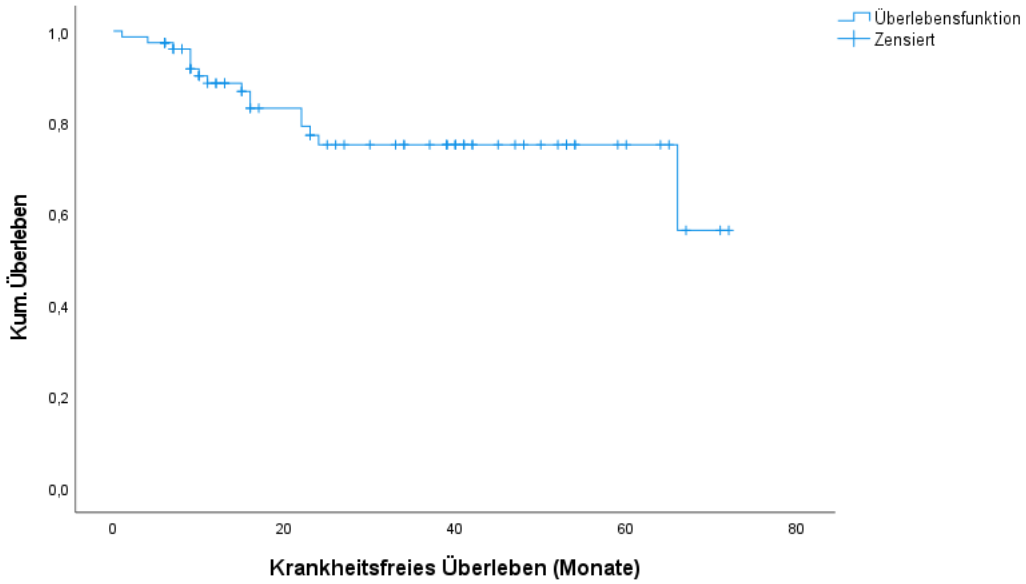

Abbildung 25 - DFS Kohorte B

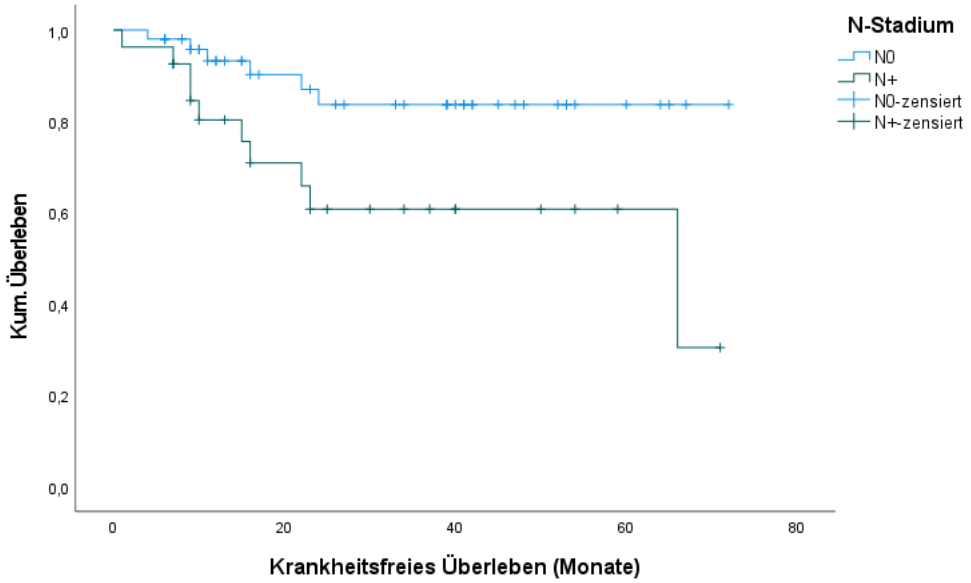

Abbildung 26 - DFS Kohorte B, Differenzierung nach N-Stadium

3.3.2.4 Neoadjuvant behandelte Patientinnen

In der Subgruppenanalyse des DFS der neoadjuvant behandelten Patientinnen zeigten die Faktoren N-Stadium und pCR signifikanten Einfluss. Patientinnen mit pN+/ypN+ wiesen ein 4,1-fach und mit non-pCR ein 2,3-fach signifikant erhöhtes Risiko auf, ein DFS-Ereignis im Beobachtungszeitraum zu erleiden (s. Tabelle 23). Die Grafiken der jeweiligen Ereigniszeitanalysen wurden in den Abbildungen 27 bis 28 dargestellt.

Tabelle 23 - Ergebniszusammenfassung univariater Ereigniszeitanalyse, DFS neoadjuvante Gruppe

		n	5-JKÜR (%)	HR (95%CI)	p
T-Stadium[a]	ypT0/Tis	44	81,4		
	ypT1[b]	22	60,6	1,3 (0,5 - 3,5)	0,545
	ypT2-4[b]	14	39,0	2,3 (0,6 - 6,0)	0,093
N-Stadium	pN0/ypN0	67	81,5	4,1 (1,9 - 8,9)	**< 0,001**
	pN+/ypN+	19	26,0		
pCR	pCR	42	86,7	2,3 (1,0 - 5,2)	**0,050**
	non-pCR	38	49,3		

a. Post-neoadjuvantes T-Stadium

b. Die Hazardraten (HR) beziehen sich auf die Referenzgruppe ypT0/Tis

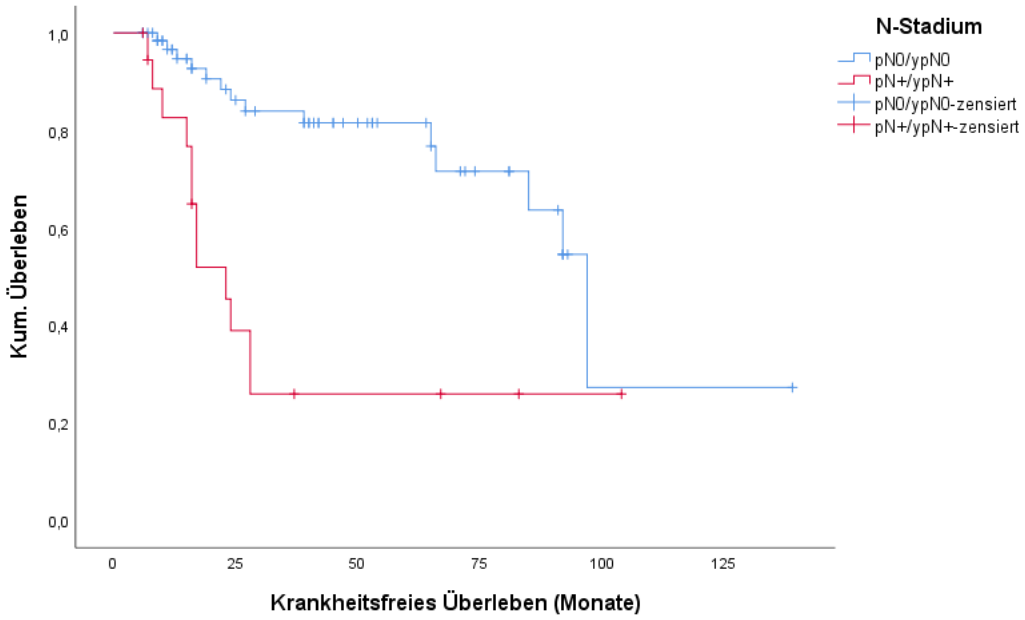

Abbildung 27 - DFS neoadjuvante Gruppe, Differenzierung nach N-Stadium

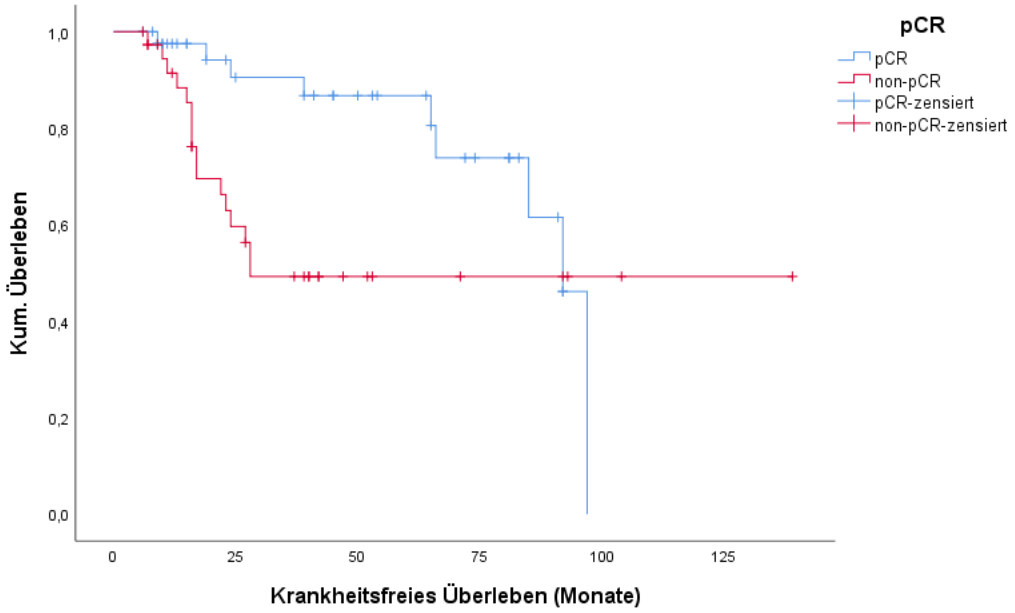

Abbildung 28 - DFS neoadjuvante Gruppe, Differenzierung nach pCR

3.3.3 Metastasenfreies-Überleben (DDFS)

3.3.3.1 Gesamtkollektiv

Das mediane Metastasenfreie-Überleben (DDFS) primär nicht-metastasierter Patientinnen lag bei 34,0 (0 - 148) Monaten. Die 5-Jahres-Metastasenfreie-Überlebensrate (5-JMÜR) lag bei 78,0 und die 10-JMÜR bei 74,6 % (s. Abbildung 29). Das mittlere DDFS von Kohorte A lag mit 63,2 (± 44,9) Monaten signifikant höher als von Kohorte B mit 27,0 (± 20,1) Monaten (t = 7,0; p < 0,001). Insgesamt 21,4 % (39/182) der Patientinnen des Gesamtkollektivs wiesen Fernmetastasen auf, hiervon 8 zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und 31 im Laufe des Beobachtungszeitraums. Die Faktoren Altersgruppe, Menopausenstatus, T-Stadium und N-Stadium zeigten signifikanten Einfluss auf das DDFS. Hierbei wiesen Patientinnen mit einem Alter von ≥ 60 Jahren bei Diagnosestellung ein 2,2-fach, in der Postmenopause ein 2,1-fach, mit Tumoren der Größe T2-4 ein 5,4-fach und mit Lymphknotenbefall ein 4,9-fach erhöhtes Risiko auf, Metastasen im Beobachtungszeitraum zu erleiden (s. Tabelle 24). Die Grafiken der jeweiligen Ereigniszeitanalysen wurden in den Abbildungen 30 bis 33 dargestellt.

Tabelle 24 - Ergebniszusammenfassung univariater Ereigniszeitanalyse, DDFS Gesamtkollektiv

		n	5-JMÜR (%)	HR (95%CI)	p
Kohorte	A (2007 - 2013)	87	80,1	1,4 (0,7 - 2,8)	0,427
	B (2014 - 2019)	78	76,4		
Altersgruppe	< 60	123	81,0	2,2 (1,1 - 4,5)	**0,038**
	≥ 60	42	69,4		

Menopausenstatus	Prämenopause	81	82,6	2,1 (1,0 - 4,5)	**0,046**
	Postmenopause	84	73,4		
T-Stadium[a]	T1	65	91,3	5,4 (1,9 - 15,4)	**0,002**
	T2-4	99	68,7		
N-Stadium[a]	N0	105	90,0	4,9 (2,2 - 10,6)	**< 0,001**
	N+	60	58,3		
Grading	≤ G2	37	83,0	1,6 (0,6 - 4,3)	0,316
	G3	126	76,4		
Ki-67	≤ 25 %	15	93,3	3,1 (0,4 - 22,9)	0,273
	> 25 %	101	73,4		
BRCA1/2	BRCA1/2+	27	81,3	0,2 (0,0 - 1,0)	0,052
	BRCA1/2-	62	73,4		
Therapiezeitpunkt	Adjuvant	75	88,3	2,1 (1,0 - 4,5)	0,059
	Neoadjuvant	90	68,6		
Chemotherapie	AT - Carboplatin	81	80,9	1,5 (0,6 - 3,8)	0,399
	AT + Carboplatin	45	75,6		
Operationsverfahren	Mastektomie	68	71,9	0,6 (0,3 - 1,1)	0,096
	BET	92	82,1		

a. Bei neoadjuvant behandelten Patientinnen wurde das prä-neoadjuvante Stadium berücksichtigt

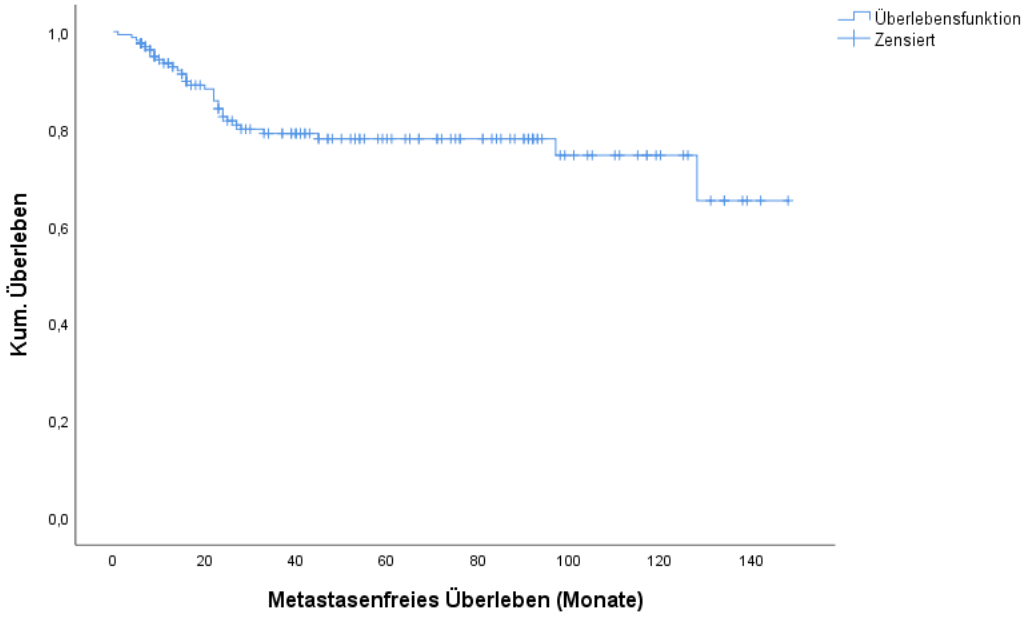

Abbildung 29 - DDFS Gesamtkollektiv

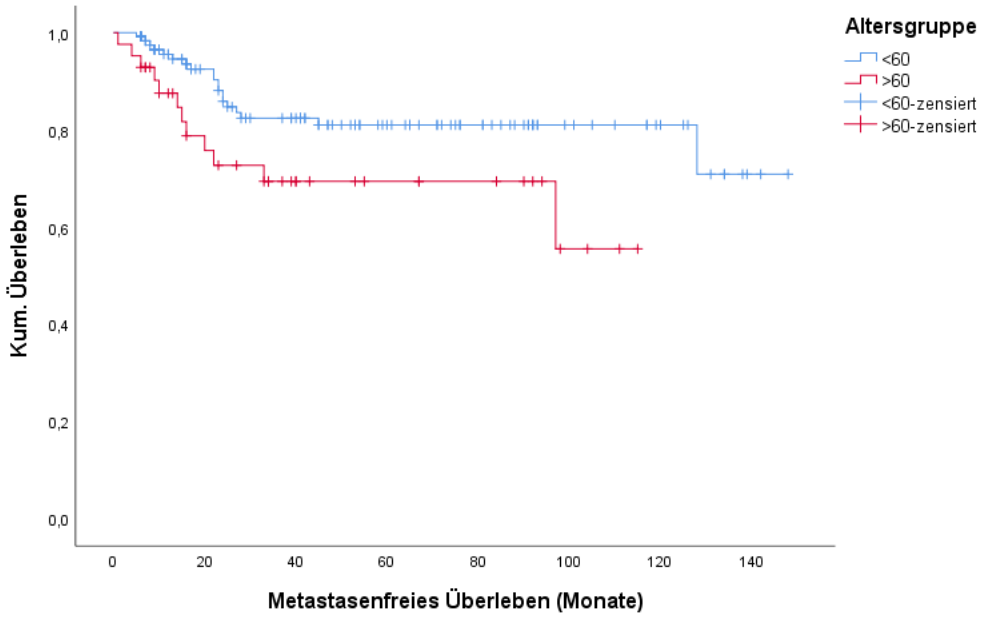

Abbildung 30 - DDFS Gesamtkollektiv, Differenzierung nach Altersgruppe

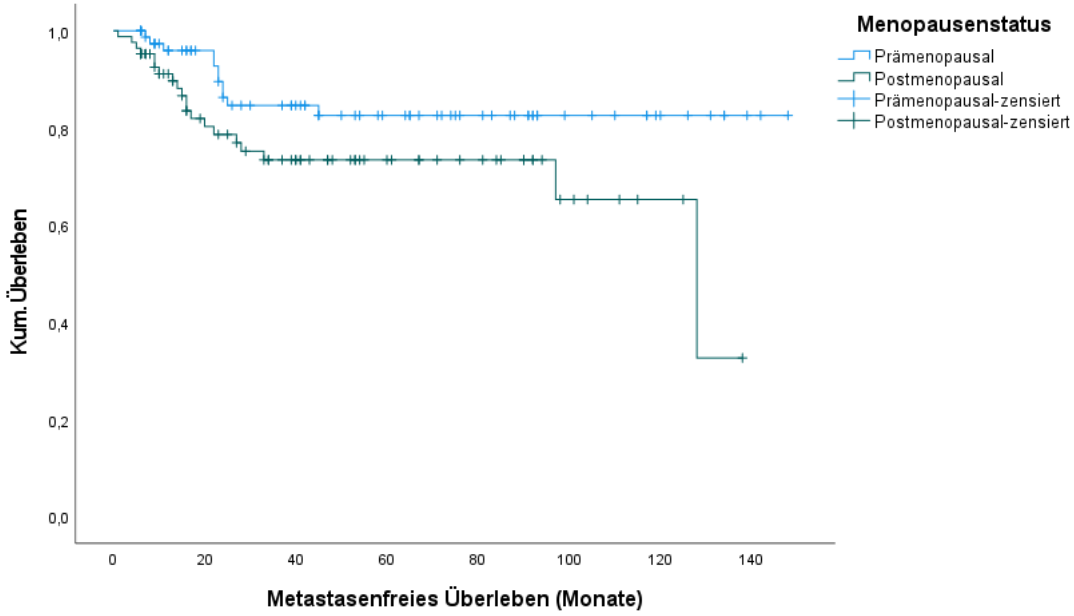

Abbildung 31 – DDFS Gesamtkollektiv, Differenzierung nach Menopausenstatus

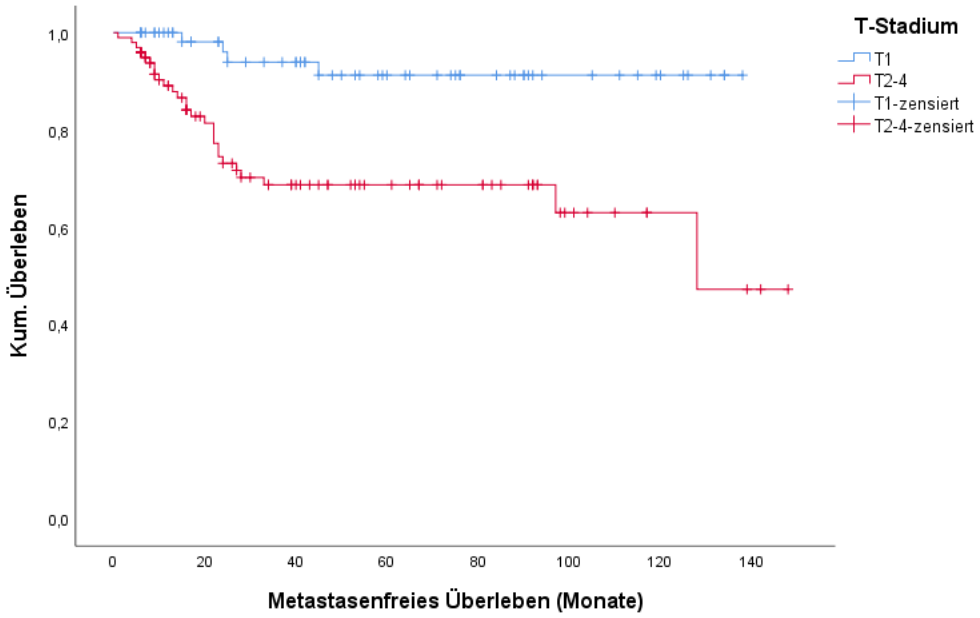

Abbildung 32 – DDFS Gesamtkollektiv, Differenzierung nach T-Stadium

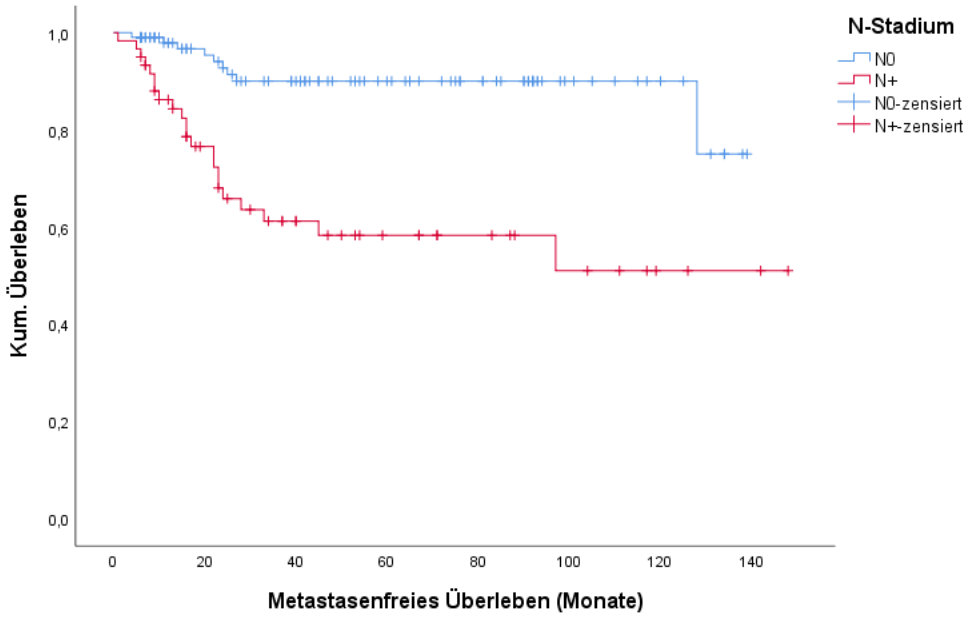

Abbildung 33 – DDFS Gesamtkollektiv, Differenzierung nach N-Stadium

3.3.3.2 Kohorte A (2007 - 2013)

In der Subgruppenanalyse des DDFS der Kohorte A lagen die 5- und 10-JMÜR bei 80,1 und 76,6 % (s. Abbildung 34). Die Faktoren Menopausenstatus, T-Stadium, N-Stadium, sowie Operationsverfahren zeigten signifikanten Einfluss auf das DDFS der Kohorte A. Hierbei zeigten Patientinnen in der Postmenopause ein 4,6-fach, mit Tumoren der Größe

T2-4 ein 6,1-fach und mit Lymphknotenbefall ein 6,5-fach erhöhtes Risiko auf, Metastasen im Beobachtungszeitraum der Kohorte A zu erleiden (s. Tabelle 25). Patientinnen, welche eine BET erhielten, wiesen ein 0,4-fach niedrigeres Risiko für Metastasen im Beobachtungszeitraum der Kohorte A auf. Die Grafiken der jeweiligen Ereigniszeitanalysen wurden in den Abbildungen 35 bis 38 dargestellt.

Tabelle 25 - Ergebniszusammenfassung univariater Ereigniszeitanalyse, DDFS Kohorte A

		n	5-JMÜR (%)	HR (95%CI)	p
Altersgruppe	< 60	68	82,9	2,4 (0,9 - 6,6)	0,094
	≥ 60	19	69,5		
Menopausenstatus	Prämenopause	47	89,7	4,6 (1,5 - 14,2)	**0,008**
	Postmenopause	40	68,8		
T-Stadium[a]	T1	34	93,0	6,1 (1,4 - 26,6)	**0,017**
	T2-4	52	71,0		
N-Stadium[a]	N0	54	93,3	6,5 (2,1 - 19,9)	**0,001**
	N+	33	59,0		
Grading	≤ G2	22	84,4	1,9 (0,6 - 6,8)	0,298
	G3	63	78,2		
Ki-67	≤ 25 %	3	b	b	b
	> 25 %	38	74,4		
BRCA1/2	BRCA1/2+	16	b	b	b
	BRCA1/2-	17	70,1		
Therapiezeitpunkt	Adjuvant	50	89,1	2,3 (0,9 - 6,0)	0,101
	Neoadjuvant	37	67,2		
Chemotherapie	AT - Carboplatin	56	79,0	1,0 (0,1 - 7,8)	1,000
	AT + Carboplatin	5	75,0		
Operationsverfahren	Mastektomie	29	68,6	0,4 (0,1 - 1,0)	**0,044**
	BET	53	85,0		

a. Bei neoadjuvant behandelten Patientinnen wurde das prä-neoadjuvante Stadium berücksichtigt

b. Durch zu kleine Fallzahl oder fehlendes Auftreten von Ereignissen in dieser Gruppe konnte keine 5-JMÜR und/oder Cox-Regression berechnet werden

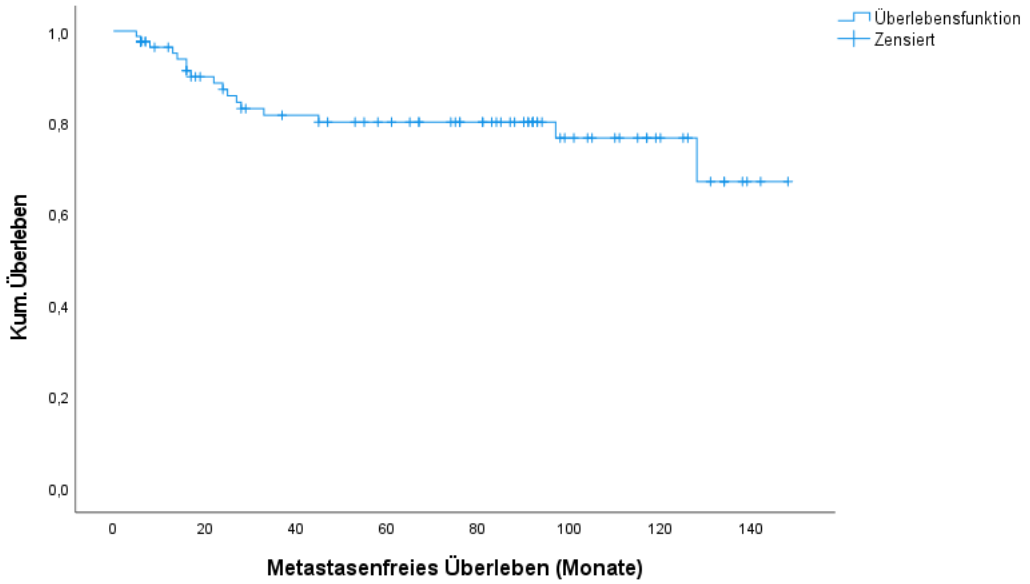

Abbildung 34 - DDFS Kohorte A

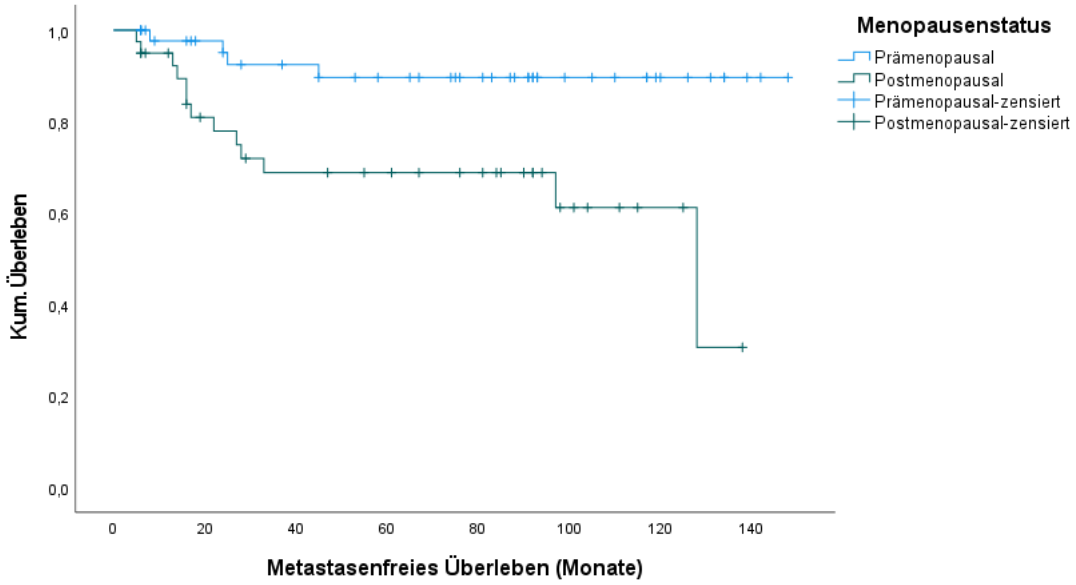

Abbildung 35 - DDFS Kohorte A, Differenzierung nach Menopausenstatus

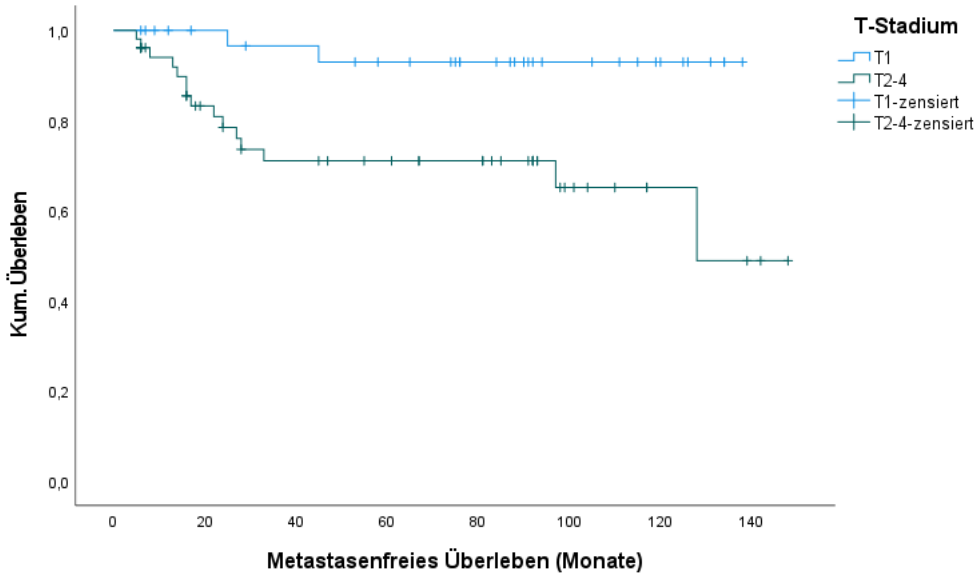

Abbildung 36 - DDFS Kohorte A, Differenzierung nach T-Stadium

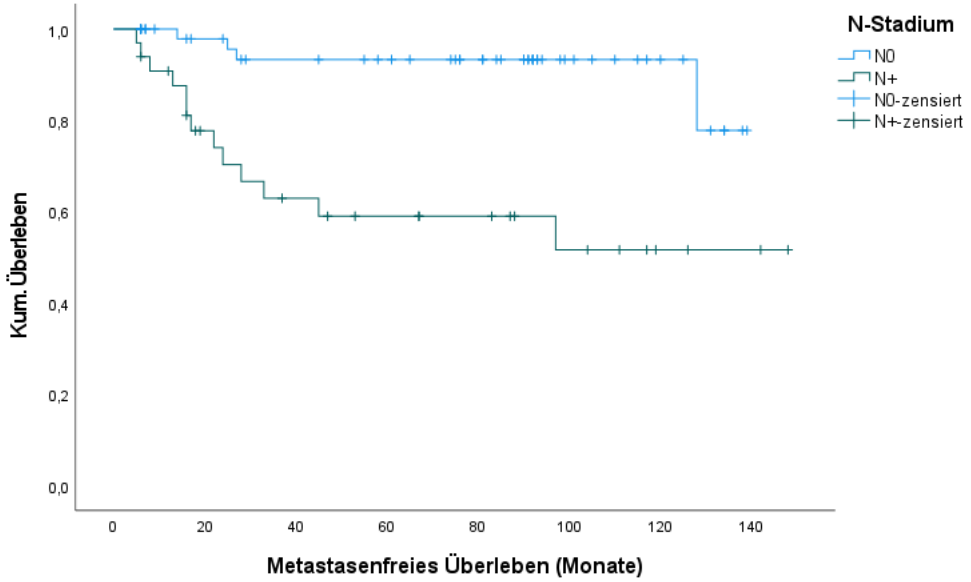

Abbildung 37 - DDFS Kohorte A, Differenzierung nach N-Stadium

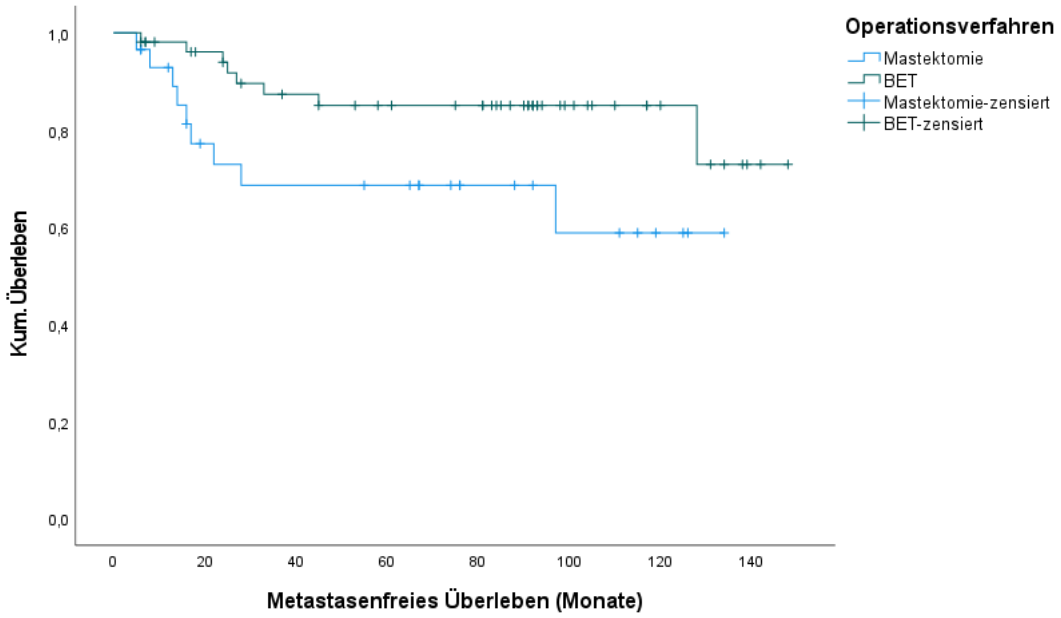

Abbildung 38 - DDFS Kohorte A, Differenzierung nach Operationsverfahren

3.3.3.3 Kohorte B (2014 - 2019)

In der Subgruppenanalyse des DDFS der Kohorte B lag die 5-JMÜR bei 76,4 % (s. Abbildung 39). Eine 10-JMÜR konnte aufgrund von zu kurzer Beobachtungszeit nicht berechnet werden. Die Faktoren T- und N-Stadium zeigten signifikanten Einfluss. Hierbei wiesen Patientinnen mit Tumoren der Größe T2-4 ein 4,8-fach und mit Lymphknotenbefall ein 3,6-fach erhöhtes Risiko auf, Metastasen im Beobachtungszeitraum der Kohorte B zu erleiden (s. Tabelle 26). Die Grafiken der jeweiligen Ereigniszeitanalysen wurden in den Abbildungen 40 und 41 dargestellt.

Tabelle 26 - Ergebniszusammenfassung univariater Ereigniszeitanalyse, DDFS Kohorte B

		n	5-JMÜR (%)	HR (95%CI)	p
Altersgruppe	< 60	55	78,8	1,9 (0,7 - 5,4)	0,249
	≥ 60	23	70,4		
Menopausenstatus	Prämenopause	34	71,9	0,9 (0,3 - 2,6)	0,836
	Postmenopause	44	80,2		
T-Stadium[a]	T1	31	90,3	4,8 (1,1 - 21,2)	**0,042**
	T2-4	47	66,6		
N-Stadium[a]	N0	51	85,9	3,6 (1,2 - 10,7)	**0,023**
	N+	27	60,5		
Grading	≤ G2	15	84,0	1,1 (0,2 - 4,8)	0,929
	G3	63	75,4		
Ki-67	≤ 25 %	12	91,7	2,1 (0,3 - 16,2)	0,476
	> 25 %	63	74,7		
	BRCA1/2+	11	77,8		

BRCA1/2	BRCA1/2-	45	78,6	0,9 (0,2 - 4,5)	0,920
Therapiezeitpunkt	Adjuvant	25	87,2	1,8 (0,5 - 6,3)	0,393
	Neoadjuvant	53	70,9		
Chemotherapie	AT - Carboplatin	25	85,7	2,2 (0,6 - 8,5)	0,258
	AT + Carboplatin	40	74,5		
Operationsverfahren	Mastektomie	39	74,9	0,9 (0,3 - 2,7)	0,901
	BET	39	78,8		

a. Bei neoadjuvant behandelten Patientinnen wurde das prä-neoadjuvante Stadium berücksichtigt

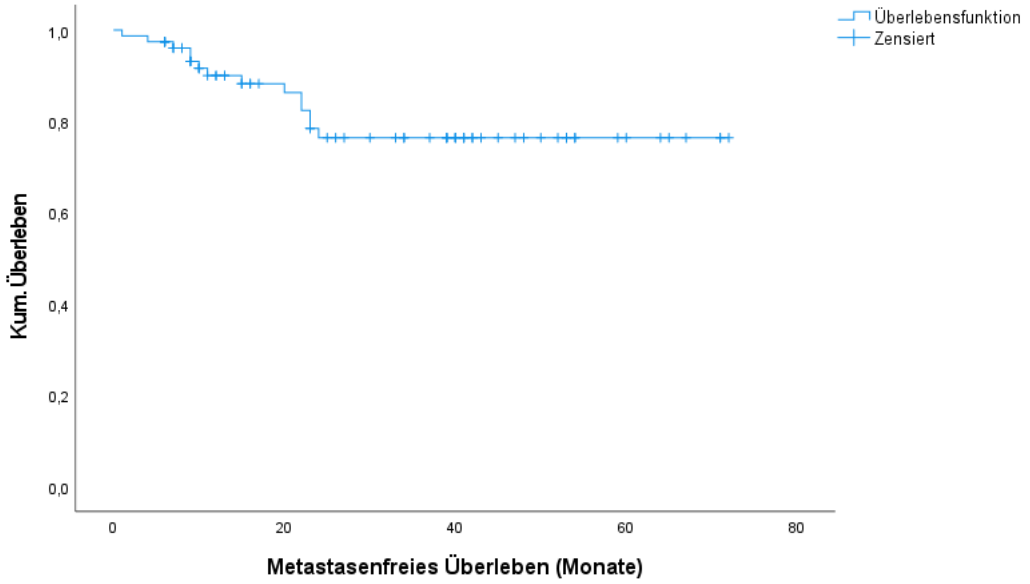

Abbildung 39 - DDFS Kohorte B

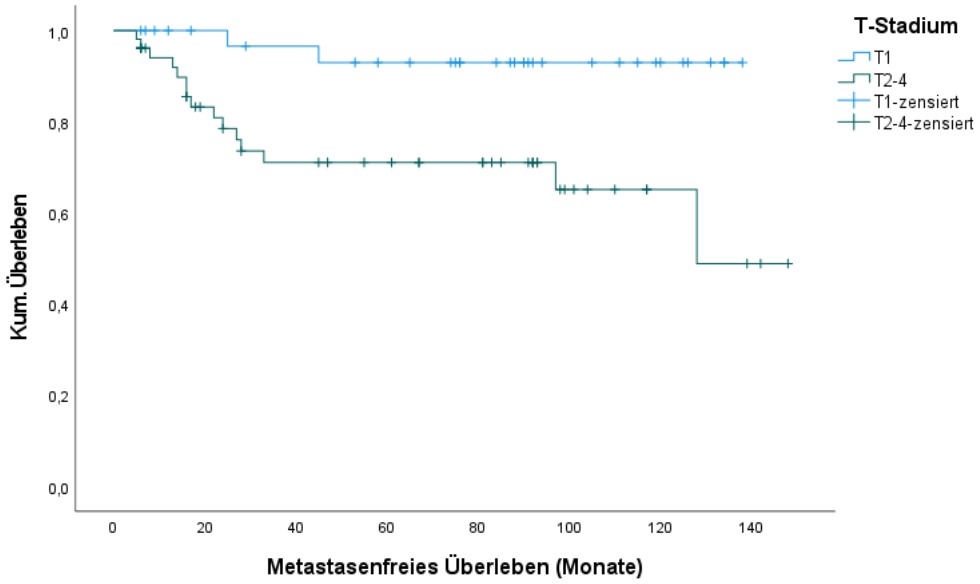

Abbildung 40 - DDFS Kohorte B, Differenzierung nach T-Stadium

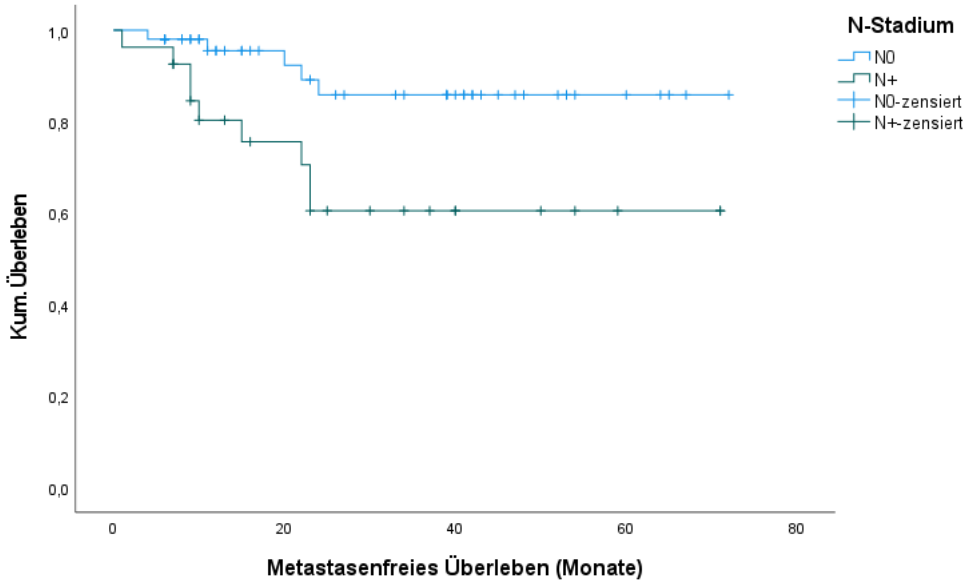

Abbildung 41 - DDFS Kohorte B, Differenzierung nach N-Stadium

3.3.3.4 Neoadjuvant behandelte Patientinnen

Die Faktoren T-Stadium, N-Stadium und pCR zeigten in der Subgruppenanalyse der neoadjuvant behandelten Patientinnen signifikanten Einfluss auf das DDFS. Patientinnen mit einer Tumorgröße von ypT2-4 wiesen ein 5,7-fach, mit pN+/ypN+ ein 7,0-fach und mit non-pCR ein 6,9-fach signifikant erhöhtes Risiko auf, Metastasen im Beobachtungszeitraum zu erleiden (s. Tabelle 27). Die Grafiken der jeweiligen Ereigniszeitanalysen wurden in den Abbildungen 42 bis 44 dargestellt.

Tabelle 27 - Ergebniszusammenfassung univariater Ereigniszeitanalyse, DDFS neoadjuvante Gruppe

		n	5-JMÜR (%)	HR (95%CI)	p
T-Stadium[a]	ypT0/Tis	44	84,6	b	
	ypT1[b]	22	55,6	2,8 (0,9 - 8,9)	0,077
	ypT2-4[b]	14	38,1	5,7 (1,8 - 18,0)	**0,003**
N-Stadium	pN0/ypN0	67	83,5	7,0 (2,8 - 17,1)	**< 0,001**
	pN+/ypN+	19	24,1		
pCR	pCR	42	90,1	6,9 (2,0 - 23,8)	**0,002**
	non-pCR	38	46,6		

a. Post-neoadjuvantes T-Stadium

b. Die Hazardraten (HR) beziehen sich auf die Referenzgruppe ypT0/Tis

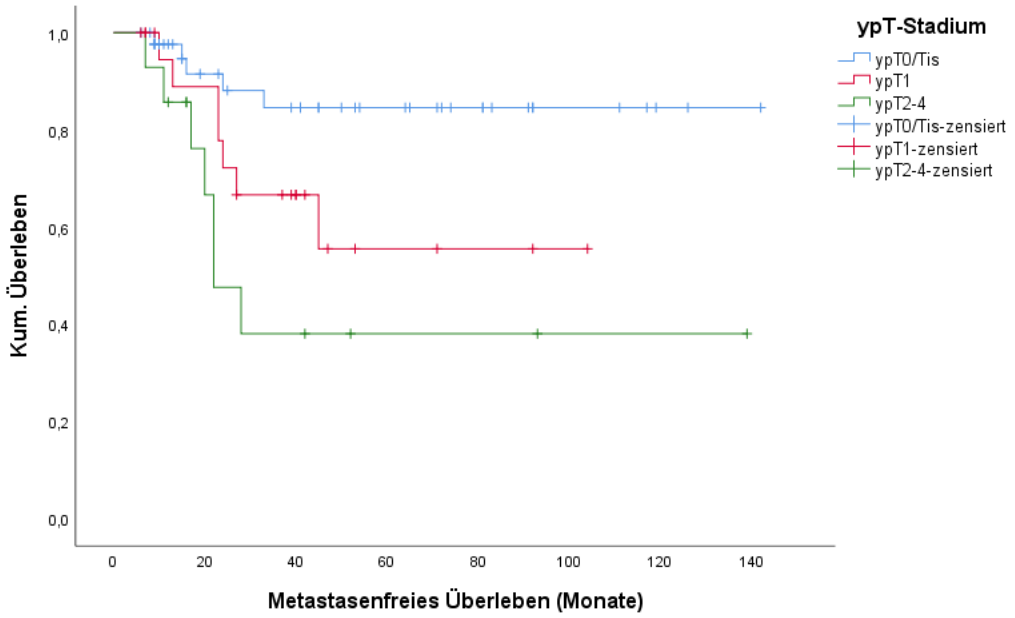

Abbildung 42 - DDFS neoadjuvante Gruppe, Differenzierung nach T-Stadium

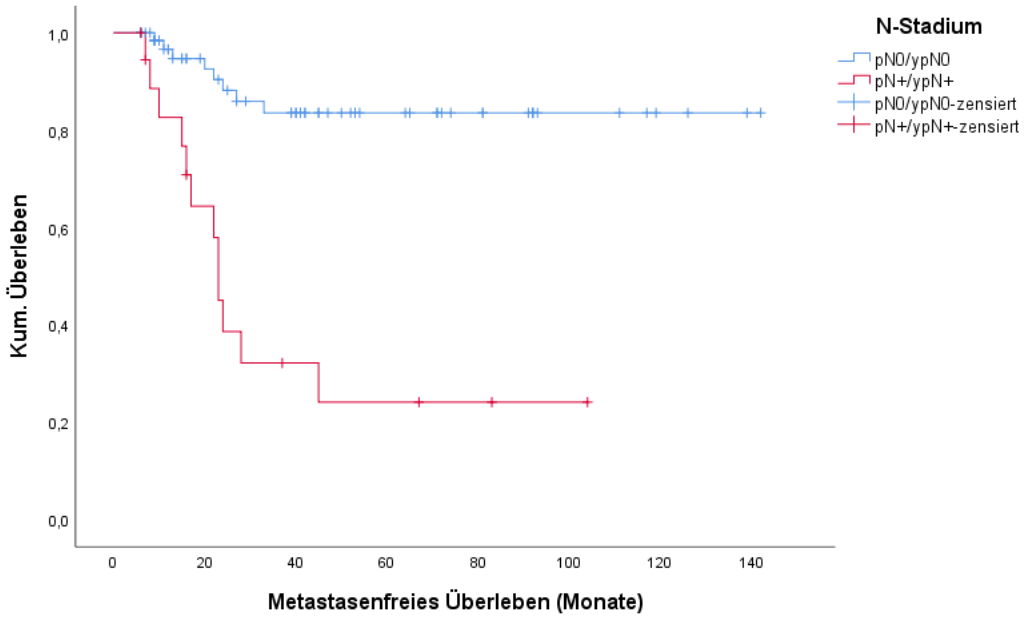

Abbildung 43 - DDFS neoadjuvante Gruppe, Differenzierung nach N-Stadium

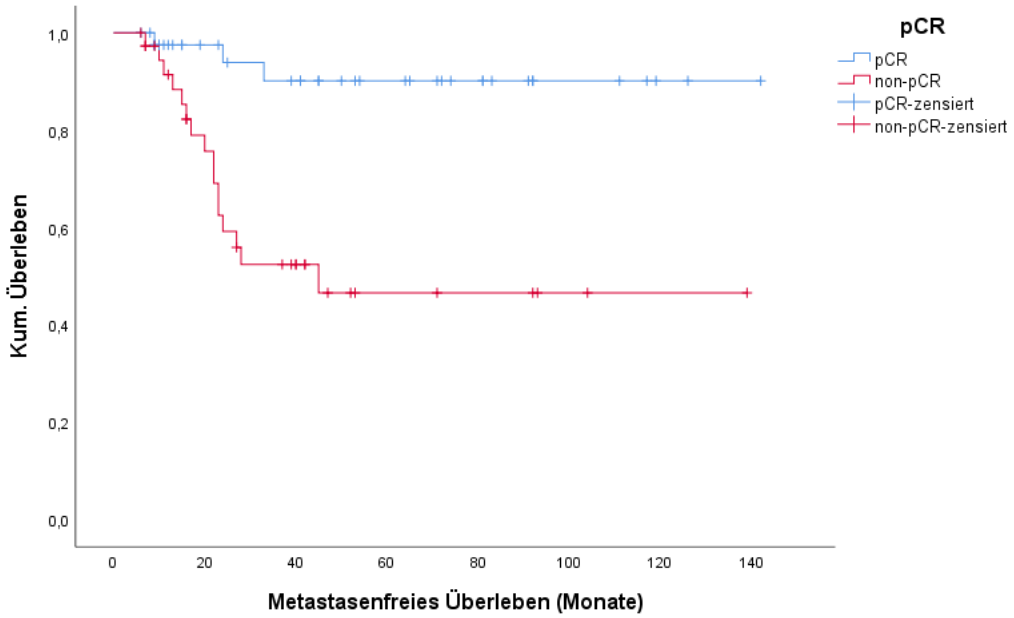

Abbildung 44 - DDFS neoadjuvante Gruppe, Differenzierung nach pCR

3.4 Multivariate Analysen

Sowohl für das Gesamtkollektiv als auch für die Kohorten A und B wurden multivariate Analysen des OS, DFS und DDFS berechnet. Patientinnen mit primär-metastasierten Tumoren, sowie Patientinnen mit einem Follow-up von < 6 Monaten wurden hierbei ausgeschlossen. Folgende Faktoren sind in die multivariaten Analysen eingeflossen:

- Zeitpunkt der Erstdiagnose (Kohorte A, Kohorte B)
- Altersgruppe (< 60, ≥ 60)
- Menopausenstatus (Prä-, Postmenopause)
- Therapiezeitpunkt (Adjuvant, Neoadjuvant)
- T-Stadium (T1, T2-4)
- N-Stadium (N0, N+)
- Grading (≤ G2, G3)
- Ki67 (≤ 25 %, > 25 %)

Die Anzahl an berücksichtigten Patientinnen ist durch die gleichzeitige Verfügbarkeit o.g. Variablen begrenzt. Aus diesem Grund wurden prognostische Faktoren, wie z.B. der BRCA1/2-Status, in den multivariaten Analysen nicht berücksichtigt, da die Analysengröße hierdurch zu stark eingeschränkt worden wäre. Neben dem initialen Modell wird ein adjustiertes Modell nach Wald berechnet. Hier werden Variablen, die keinen signifikanten Einfluss haben, schrittweise aus dem Modell entfernt. Der Wald-

Test wird verwendet, um festzustellen, ob der Einfluss jeder Variable signifikant ist. Somit werden Störfaktoren, die den Zusammenhang zwischen der unabhängigen und der abhängigen Variable beeinflussen können, statistisch herausgerechnet.

3.4.1 Gesamtüberleben (OS)

3.4.1.1 Gesamtkollektiv

In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse des OS des Gesamtkollektivs wurden insgesamt 110 Patientinnen berücksichtigt. Einen signifikanten Einfluss zeigten die Faktoren Altersgruppe, T- und N-Stadium. Im Vergleich zu den Referenzgruppen wiesen Patientinnen ≥ 60 Jahren ein 5,4-fach, Patientinnen mit Tumoren der Größe T2-4 ein 10,4-fach und Patientinnen mit Lymphknotenbefall ein 8,8-fach signifikant erhöhtes Risiko auf, im Beobachtungszeitraum zu versterben (s. Tabelle 28).

Tabelle 28 - Multivariate Cox-Regressionsanalyse, OS Gesamtkollektiv

		p	HR	95,0%-KI	
Initiales Modell	Kohorte	0,401	1,6	0,5	5,1
	Altersgruppe	**0,034**	5,4	1,1	25,7
	Menopausenstatus	0,311	0,5	0,1	2,0
	Therapiezeitpunkt	0,885	0,9	0,3	2,9
	T-Stadium[a]	**0,003**	10,4	2,2	49,2
	N-Stadium[a]	**< 0,001**	8,8	2,9	27,1
	Grading	0,666	1,6	0,2	15,1
	Ki-67	0,462	3,0	0,2	57,4
Adjustiertes Modell	Altersgruppe	**0,033**	2,9	1,1	7,8
	T-Stadium[a]	**0,006**	8,1	1,9	36,0
	N-Stadium[a]	**< 0,001**	7,4	2,6	20,9

a. Bei neoadjuvant behandelten Patientinnen wurde das prä-neoadjuvante (klinische) Stadium berücksichtigt

3.4.1.2 Kohorte A (2007 - 2013)

In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse des OS der Kohorte A wurden insgesamt 40 Patientinnen berücksichtigt. Einen signifikanten Einfluss zeigte das N-Stadium. Im Vergleich zur Referenzgruppe wiesen Patientinnen mit Lymphknotenbefall ein 19,6-fach signifikant erhöhtes Risiko auf, im Beobachtungszeitraum zu versterben (s. Tabelle 29).

Tabelle 29 - Multivariate Cox-Regressionsanalyse, OS Kohorte A

		p	HR	95,0%-KI	
Initiales Modell	Altersgruppe	0,204	4,1	0,5	35,3
	Menopausenstatus	0,600	1,9	0,2	15,2

	Therapiezeitpunkt	0,733	0,7	0,1	4,2
	T-Stadium[a]	0,821	1,3	0,2	9,8
	N-Stadium[a]	**0,005**	19,6	2,5	152,9
	Grading	0,641	1,9	0,1	28,1
	Ki-67	b	b	b	b
Adjustiertes Modell	Altersgruppe	0,073	4,6	0,9	23,8
	N-Stadium[a]	**0,001**	19,2	3,1	118,6

a. Bei neoadjuvant behandelten Patientinnen wurde das prä-neoadjuvante (klinische) Stadium berücksichtigt

b. Durch zu kleine Fallzahl oder fehlendes Auftreten von Ereignissen konnte in dieser Gruppe keine Statistik berechnet werden

3.4.1.3 Kohorte B (2014 - 2019)

Eine multivariate Regressionsanalyse des OS der Kohorte B konnte aufgrund fehlender Konvergenz der Koeffizienten nicht durchgeführt werden.

3.4.2 Krankheitsfreies-Überleben (DFS)

3.4.2.1 Gesamtkollektiv

In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse des Krankheitsfreien-Überlebens (DFS) wurden insgesamt 116 Patientinnen berücksichtigt. Einen signifikanten Einfluss zeigten die Faktoren T- und N-Stadium. Im Vergleich zu den Referenzgruppen wiesen Patientinnen mit Tumoren der Größe T2-4 ein 3,0-fach und Patientinnen mit Lymphknotenbefall ein 4,4-fach signifikant erhöhtes Risiko auf, ein DFS-Ereignis im Beobachtungszeitraum zu erleiden (s. Tabelle 30).

Tabelle 30 - Multivariate Cox-Regressionsanalyse, DFS Gesamtkollektiv

		p	HR	95,0%-KI	
Initiales Modell	Kohorte	0,679	1,2	0,5	3,0
	Altersgruppe	0,059	3,1	1,0	9,8
	Menopausenstatus	0,761	0,8	0,3	2,6
	Therapiezeitpunkt	0,142	2,2	0,8	6,1
	T-Stadium[a]	**0,032**	3,0	1,1	8,4
	N-Stadium[a]	**< 0,001**	4,4	1,8	10,6
	Grading	0,851	0,9	0,2	4,1
	Ki-67	0,222	4,6	0,4	53,9
Adjustiertes Modell	Altersgruppe	0,097	2,0	0,9	4,6
	T-Stadium[a]	**0,015**	3,4	1,3	9,3
	N-Stadium[a]	**< 0,001**	4,9	2,1	11,7

a. Bei neoadjuvant behandelten Patientinnen wurde das prä-neoadjuvante (klinische) Stadium berücksichtigt

3.4.2.2 Kohorte A (2007 - 2013)

In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse des DFS der Kohorte A wurden insgesamt 41 Patientinnen berücksichtigt. Einen signifikanten Einfluss im initialen Modell zeigte das N-Stadium, im adjustierten Modell zusätzlich die Altersgruppe. Im Vergleich zu den Referenzgruppen wiesen Patientinnen ≥ 60 Jahre ein 4,5-fach und mit Lymphknotenbefall ein 12,9-fach signifikant erhöhtes Risiko auf, ein DFS-Ereignis im Beobachtungszeitraum zu erleiden (adjustiertes Modell) (s. Tabelle 31).

Tabelle 31 - Multivariate Cox-Regressionsanalyse, DFS Kohorte A

		p	HR	95,0%-KI	
Initiales Modell	Altersgruppe	0,093	4,5	0,8	25,6
	Menopausenstatus	0,504	2,0	0,3	14,6
	Therapiezeitpunkt	0,434	1,9	0,4	10,0
	T-Stadium[a]	0,994	1,0	0,1	7,4
	N-Stadium[a]	**0,019**	9,6	1,4	63,5
	Grading	0,433	2,6	0,3	26,5
	Ki-67	b	b	b	b
Adjustiertes Modell	Altersgruppe	**0,044**	4,5	1,0	19,0
	N-Stadium[a]	**0,002**	12,9	2,5	66,8

a. Bei neoadjuvant behandelten Patientinnen wurde das prä-neoadjuvante (klinische) Stadium berücksichtigt

b. Durch zu kleine Fallzahl oder fehlendes Auftreten von Ereignissen konnte in dieser Gruppe keine Statistik berechnet werden

3.4.2.3 Kohorte B (2014 - 2019)

In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse des DFS der Kohorte B wurden insgesamt 75 Patientinnen berücksichtigt. Einen signifikanten Einfluss zeigten die Faktoren T- und N-Stadium. Im Vergleich zu den Referenzgruppen wiesen Patientinnen mit T2-4 ein 4,0-fach und mit Lymphknotenbefall ein 3,7-fach signifikant erhöhtes Risiko auf, ein DFS-Ereignis im Beobachtungszeitraum zu erleiden (s. Tabelle 32).

Tabelle 32 - Multivariate Cox-Regressionsanalyse, DFS Kohorte B

		p	HR	95,0%-KI	
Initiales Modell	Altersgruppe	0,100	4,6	0,8	28,4
	Menopausenstatus	0,476	0,6	0,1	2,8
	Therapiezeitpunkt	0,232	2,4	0,6	10,6
	T-Stadium[a]	**0,041**	4,0	1,1	14,7
	N-Stadium[a]	**0,018**	3,7	1,3	11,1
	Grading	0,215	0,3	0,0	2,2
	Ki-67	0,071	17,6	0,8	396,4

Adjustiertes Modell	T-Stadium[a]	**0,047**	3,7	1,0	13,1
	N-Stadium[a]	**0,023**	3,4	1,2	9,5

a. Bei neoadjuvant behandelten Patientinnen wurde das prä-neoadjuvante (klinische) Stadium berücksichtigt

3.4.3 Metastasenfreies-Überleben (DDFS)

3.4.3.1 Gesamtkollektiv

In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse des Metastasenfreien-Überlebens (DDFS) wurden insgesamt 116 Patientinnen berücksichtigt. Einen signifikanten Einfluss zeigten die Faktoren T- und N-Stadium. Im Vergleich zu den Referenzgruppen wiesen Patientinnen mit Tumoren der Größe T2-4 ein 3,5-fach und Patientinnen mit Lymphknotenbefall ein 4,7-fach signifikant erhöhtes Risiko auf, Metastasen im Beobachtungszeitraum zu erleiden (s. Tabelle 33).

Tabelle 33 - Multivariate Cox-Regressionsanalyse, DDFS Gesamtkollektiv

		p	HR	95,0%-KI	
Initiales Modell	Kohorte	0,972	1,0	0,4	2,6
	Altersgruppe	0,066	3,3	0,9	11,7
	Menopausenstatus	0,506	0,7	0,2	2,2
	Therapiezeitpunkt	0,133	2,3	0,8	7,1
	T-Stadium[a]	**0,028**	3,5	1,1	10,7
	N-Stadium[a]	**0,001**	4,7	1,8	11,9
	Grading	0,749	1,3	0,3	6,6
	Ki-67	0,432	2,7	0,2	30,7
Adjustiertes Modell	T-Stadium[a]	**0,013**	4,0	1,3	11,7
	N-Stadium[a]	**< 0,001**	5,5	2,2	13,5

a. Bei neoadjuvant behandelten Patientinnen wurde das prä-neoadjuvante (klinische) Stadium berücksichtigt

3.4.3.2 Kohorte A (2007 - 2013)

In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse des DDFS der Kohorte A wurden insgesamt 41 Patientinnen berücksichtigt. Einen signifikanten Einfluss zeigte der Faktor N-Stadium. Im Vergleich zur Referenzgruppe wiesen Patientinnen mit Lymphknotenbefall ein 11,3-fach signifikant erhöhtes Risiko auf, Metastasen im Beobachtungszeitraum zu erleiden (s. Tabelle 34).

Tabelle 34 - Multivariate Cox-Regressionsanalyse, DDFS Kohorte A

		p	HR	95,0%-KI	
Initiales Modell	Altersgruppe	0,103	4,3	0,7	25,2
	Menopausenstatus	0,289	3,1	0,4	24,9
	Therapiezeitpunkt	0,294	2,5	0,5	13,2
	T-Stadium[a]	0,983	1,0	0,1	7,3
	N-Stadium[a]	**0,013**	11,3	1,7	76,0
	Grading	0,141	7,0	0,5	92,7
	Ki-67	b	b	b	b
Adjustiertes Modell	Altersgruppe	0,068	3,5	0,9	13,7
	N-Stadium[a]	**0,002**	12,3	2,5	60,7

a. Bei neoadjuvant behandelten Patientinnen wurde das prä-neoadjuvante (klinische) Stadium berücksichtigt

b. Durch zu kleine Fallzahl oder fehlendes Auftreten von Ereignissen konnte in dieser Gruppe keine Statistik berechnet werden

3.4.3.3 Kohorte B (2014 - 2019)

In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse des DDFS der Kohorte B wurden insgesamt 75 Patientinnen berücksichtigt. Einen signifikanten Einfluss zeigten die Faktoren T- und N-Stadium. Im Vergleich zu den Referenzgruppen wiesen Patientinnen mit T2-4 ein 5,6-fach und mit Lymphknotenbefall ein 4,1-fach signifikant erhöhtes Risiko auf, Metastasen im Beobachtungszeitraum zu erleiden (s. Tabelle 35).

Tabelle 35 - Multivariate Cox-Regressionsanalyse, DDFS Kohorte B

		p	HR	95,0%-KI	
Initiales Modell	Altersgruppe	0,075	8,7	0,8	93,9
	Menopausenstatus	0,252	0,3	0,0	2,5
	Therapiezeitpunkt	0,136	3,7	0,7	20,5
	T-Stadium[a]	**0,031**	5,6	1,2	27,1
	N-Stadium[a]	**0,020**	4,1	1,3	13,6
	Grading	0,126	0,2	0,0	1,6
	Ki-67	0,086	14,0	0,7	283,6
Adjustiertes Modell	T-Stadium[a]	**0,034**	5,1	1,1	23,3
	N-Stadium[a]	**0,021**	3,8	1,2	11,6

a. Bei neoadjuvant behandelten Patientinnen wurde das prä-neoadjuvante (klinische) Stadium berücksichtigt

4 Diskussion

In der folgenden Diskussion werden die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit präsentiert und in den wissenschaftlichen Kontext eingeordnet. Zudem soll die Bedeutung der Studienergebnisse für die klinische Praxis herausgearbeitet sowie mögliche Ursachen für unerwartete Ergebnisse eruiert werden. Auf folgende **Hypothesen** wird in der Diskussion Bezug genommen:

Klinisch-pathologische Charakteristika (4.1)

Histologisch präsentiert sich das TNBC vorwiegend als unifokales, hochproliferierendes und schlecht differenziertes Karzinom vom nicht-spezifischen Typ (NST). Patientinnen mit TNBC weisen bei Diagnosestellung ein junges Erkrankungsalter, eine fortgeschrittene Tumorgröße mit befallenen Lymphknoten sowie eine schlechte Überlebens- und hohe Metastasierungswahrscheinlichkeit auf. Es ist üblich, dass Patientinnen mit TNBC viszerale Metastasen aufweisen und vor allem in den ersten drei Jahren nach Diagnosestellung ein hohes Rezidivrisiko besteht.

Wandel der Diagnostik und Therapie (4.2)

Die 2015 herausgegebene Empfehlung zur Erweiterung der Indikation genetischer Testungen bei Patientinnen mit TNBC führt im Kohortenvergleich zu einem Anstieg an genetischen Testungen, zu einer erhöhten Rate an Patientinnen mit BRCA1/2-Mutation sowie zu einer vermehrten Identifizierung von Tumoren im Frühstadium. Der Wandel der Therapieempfehlungen zu neoadjuvanten und platinbasierten Regimen sollte im Kohortenvergleich zu einer Erhöhung der pathologischen Komplettremissionen und zu einer Verbesserung der Überlebens- und Ereigniszeiten führen.

Prognosefaktoren (4.3)

Bei Patientinnen mit TNBC führen ein fortgeschrittenes Alter bei Diagnosestellung, das Vorliegen von BRCA1/2-Mutationen, niedrige Tumorgrößen, tumorfreie Lymphknoten, ein niedriger Ki-67 Proliferationsindex und hohe Tumordifferenzierung zu einem verbesserten OS, DFS und DDFS.

4.1 Klinisch-pathologische Charakteristika

4.1.1 Alter

Unabhängig vom Subtyp lag 2018 das mittlere Erkrankungsalter von Patientinnen mit Mammakarzinomen bei 64,0 Jahren [114]. In der vorliegenden Studie lag das mittlere Alter bei Diagnosestellung bei 52,0 (± 14,9) Jahren und war in Kohorte A signifikant niedriger als in Kohorte B (49,4 vs. 54,8) ($p = 0,015$). Die Alterswerte der vorliegenden Studie lagen im Bereich vergleichbarer TNBC-Studien und niedriger als der

Altersdurchschnitt für alle Mammakarzinome in Deutschland [21, 44, 90, 105, 114, 121]. Weiterhin lag das mittlere Diagnosealter von BRCA1/2-positiven Patientinnen signifikant niedriger als bei BRCA1/2-negativen Patientinnen (37,9 vs. 48,5) ($p < 0,001$). Dies wurde von anderen Studien gleichermaßen beobachtet [42, 56, 57, 78, 136]. Zusammenfassend lässt sich somit sagen, dass die Hypothese des jungen Erkrankungsalters von Patientinnen mit TNBC und genetisch belasteter Patientinnen durch die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigt werden konnte.

4.1.2 Histopathologie

In der vorliegenden Studie präsentierten sich die triple-negativen Mammakarzinome größtenteils als unifokale, schlecht differenzierte und hochproliferierende Karzinome vom nicht-spezifischen Typ (NST). Dies entspricht den Ergebnissen von zahlreichen Untersuchungen anderer TNBC-Kollektive [15, 21, 44, 81, 105, 131]. Weiterhin kommt auch beim TNBC das duktale Carcinoma in situ als Vorläuferläsion vor [31, 127]. Dies konnte durch die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigt werden. Kohorte B zeigte hierbei einen signifikant höheren Anteil an DCIS-Läsionen ($p = 0,018$). Die Ursache hierfür könnte auf die verbesserte Diagnostik im Zeitverlauf mit vermehrter Erkennung von Tumorvorstufen zurückzuführen sein. Weitere signifikante histopathologische Unterschiede zeigten sich im Kohortenvergleich jedoch nicht. Die vorliegende Studie konnte somit die aufgestellte Hypothese und den Konsens der aktuellen Forschung zur Histopathologie des TNBC bestätigen.

4.1.3 T- und N-Stadium

Entsprechend den Ergebnissen zahlreicher Studien wies der Großteil der Patientinnen der vorliegenden Studie Tumoren der Größe T2 oder höher auf [44, 67, 81]. Im vorliegenden Kollektiv wiesen BRCA1/2-positive Patientinnen signifikant mehr T1-Tumore auf, während BRCA1/2-negative Patientinnen signifikant mehr T3/4-Tumore aufwiesen ($p = 0,029$). Die vermehrte Erkennung der Mammakarzinome im Frühstadium wurde generell durch die Einführung des Mammographie-Früherkennungsprogramms erreicht [112]. Aufgrund des jungen Erkrankungsalters der TNBC-Patientinnen, unterhalb des Alters in dem die gesetzliche Früherkennung empfohlen und durchgeführt wird, wird das TNBC möglicherweise dennoch erst in fortgeschrittenem Tumorstadium diagnostiziert. Das schnelle und aggressive Tumorwachstum sowie die untypische Präsentation des TNBC in der Bildgebung könnte ebenfalls Einfluss auf fortgeschrittene Tumorgrößen bei Diagnosestellung haben (s. Kapitel 4.1 u. 4.4). Dieser negative Effekt könnte wiederum bei Patientinnen mit genetischer Belastung, dank der Teilnahme an der intensivierten Früherkennung möglicherweise vermieden werden.

Weiterhin wiesen 38,5 % der Patientinnen befallene Lymphknoten auf. Die Literatur beschreibt sowohl höhere als auch niedrigere Raten an Lymphknotenbefall bei TNBC-Kollektiven [44, 81, 105, 109]. Im Allgemeinen steigt bei wachsender Tumorgröße von Mammakarzinomen auch die Wahrscheinlichkeit für einen Lymphknotenbefall [39]. In der vorliegenden Studie wiesen Patientinnen mit Tumoren der Größe T2-4 hierbei signifikant häufiger befallene Lymphknoten auf (p = 0,038), was auch von Hernandez-Aya et al. in ihrer Studie beobachtet wurde [67].

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass in der vorliegenden Studie mit der Literatur vergleichbare Raten an Lymphknotenbefall und fortgeschrittenen Tumorgrößen vorlagen. Im Kohortenvergleich konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

4.1.4 Ereigniszeitanalyse

Insgesamt sind 18,1 % (33/182) der Patientinnen des vorliegenden Kollektivs verstorben, hiervon 19 Patientinnen in Kohorte A und 14 in Kohorte B. Die mittlere Zeit von Diagnosestellung des TNBC bis zum Tode der Patientinnen betrug 32,9 (± 39,5) Monate. In Kohorte B lag das mittlere OS, DFS sowie DDFS signifikant niedriger als in Kohorte A. Dies könnte auf die kürzere Beobachtungszeit, den signifikant (p = 0,015) höheren Altersmittelwert in Kohorte B und den damit einhergehend schlechteren klinischen Verlauf zurückgeführt werden (s. Kapitel 7.3.1.1). Die 5-JÜR, 5-JKÜR und 5-JMÜR lagen bei 79,3, 73,5 und 78,0 %. In der Literatur sind sowohl höhere als auch niedrigere Überlebens- und Ereignisraten von Patientinnen mit TNBC beschrieben [44, 81, 83, 105]. Es zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede im Kohortenvergleich. Der Einfluss der Veränderung diagnostischer Verfahren und Therapie auf die Überlebens- und Ereignisraten konnte auf Basis der vorliegenden Daten nicht endgültig geklärt werden. Durch eine längere Beobachtungszeit der Kohorte B könnten womöglich signifikante Unterschiede aufgedeckt werden. Langzeit-Überlebensdaten der Kohorte B sind somit abzuwarten.

4.1.4.1.1 Rezidive

Weiterhin erlitten 12,1 % der Patientinnen des vorliegenden Kollektivs ein Lokalrezidiv. Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs lag bei 16,0 Monaten, was in Übereinstimmung mit der Studie von Dent et al. steht [44]. Die Überlebenszeit von Diagnosestellung des Lokalrezidivs bis zum Tode unterschied sich zwischen den Kohorten nicht signifikant voneinander (p = 0,087). Ferner lag die 10-JKÜR des vorliegenden Kollektivs bei 48,6 %, was auf eine erhöhte Rate an Spätrezidiven (> 5 Jahre nach ED) hinweist. Dies ist untypisch für das TNBC ist, welches normalerweise in den ersten drei Jahren nach Diagnosestellung zu einem erhöhtem Rezidiv-Risiko neigt

[90, 105]. Auffallend war hierbei, dass besonders Zweitkarzinome als Spätrezidive auftraten. Von den genetisch getesteten Patientinnen mit kontralateralem Zweitkarzinom als Spätrezidiv wiesen 60,0 % (3/5) und mit Lokalrezidiv 100 % (3/3) eine BRCA1/2-Mutation auf. Das Vorliegen von BRCA1/2-Mutationen könnte somit ein möglicher Grund für das vermehrte Auftreten von Spätrezidiven sein.

Von den genetisch getesteten Patientinnen mit kontralateralem Zweitkarzinom als Spätrezidiv haben 80,0 % (4/5) eine BET, 20,0% (1/5) eine primär unilaterale Mastektomie und mit Lokalrezidiv als Spätrezidiv 66,7 % (2/3) eine BET und 33,3 % (1/3) eine primär bilaterale Mastektomie zur operativen Resektion des Primarius erhalten. In diesem Kontext muss kritisch diskutiert werden, dass eine primär bilaterale Mastektomie, bei den genetisch belasteten Patientinnen mit Zweitkarzinom als Spätrezidiv und BET als initiales Resektionsverfahren, durchaus zu einer Reduktion der kontralateralen Erkrankung geführt hätte. Eine beidseitige Mastektomie, bzw. die kontralaterale risikoreduzierende Mastektomie führt bei BRCA1/2-Mutationsträgerinnen dahingehend zu einer signifikanten Reduktion des Erkrankungsrisikos und möglicherweise zu einem Überlebensvorteil [2, 66]. Darüber hinaus muss die hohe Rate (66,7 %) an BET bei genetisch belasteten Patientinnen mit Lokalrezidiven als Spätrezidiv ebenfalls kritisch diskutiert werden. Diese Patientinnen hätten möglicherweise von einer Mastektomie als primäres Resektionsverfahren profitieren können.

Gleichzeitig muss unterstrichen werden, dass eine beidseitige Mastektomie bei Patientinnen ohne Vorliegen von genetischen Risikofaktoren zu keiner Reduktion des Mortalitätsrisikos führt und nicht empfohlen wird [79].

Entgegen der ursprünglichen Annahme lassen die Ergebnisse der vorliegenden Studie somit darauf schließen, dass Patientinnen mit TNBC auch ein erhöhtes Risiko für Spätrezidive aufweisen können. Eine regelmäßige und engmaschige Nachsorge von Patientinnen mit TNBC und BRCA1/2-Mutationen erscheint somit sinnvoll. In Deutschland werden diese Patientinnen im Rahmen der intensivierten Früherkennung- und Nachsorge-Programms der Zentren für familiären Brust- und Eierstockkrebs weiter intensiv betreut.

4.1.4.1.2 Fernmetastasen

21,4 % (39/182) der Patientinnen Metastasen im Beobachtungszeitraum, hiervon 4,4 % (8/182) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass das TNBC zur viszeralen Metastasierung in die Lunge, Leber oder in das zentrale Nervensystem neigt [16, 67, 105, 109, 111]. Dies konnte durch die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigt werden. Die mittlere Zeit von der Diagnosestellung des

TNBC bis zum Auftreten von Metastasen lag bei 23,4 Monaten. Von den primär nicht-metastasierten Patientinnen, welche im Verlauf Metastasen entwickelten, sind insgesamt 77,4 % im Beobachtungszeitraum verstorben. Hierbei lag die mediane Zeit von Diagnosestellung der Metastasen bis zum Tode bei 7,5 Monaten. Die mittleren Überlebenszeiten nach Diagnosestellung der Metastasen bis zum Tode unterschieden sich zwischen den Kohorten nicht signifikant voneinander (p = 0,061). Verglichen mit dem Patientenkollektiv von Dent et al. zeigte sich im vorliegenden Patientenkollektiv, trotz ähnlicher TNM-Stadienverteilung, Beobachtungszeit sowie Kollektivgröße, mit 21,4 % ein niedrigerer Anteil von Patientinnen mit metastasierten Tumoren, eine kürzere Zeit von Diagnosestellung des TNBC bis zum Auftreten von Metastasen, eine ähnliche Überlebenszeit nach Diagnosestellung der Metastasen und ein geringerer Anteil an verstorbenen Patientinnen mit nicht-primär metastasierten Tumoren [44]. Diese Unterschiede könnten unter anderem daran liegen, dass Dent et al., mit der Beobachtungszeit von 1987 bis 1997, aus heutiger Sicht, ein historisches Kollektiv untersuchte. Somit könnte eine verbesserte Diagnostik im Zeitverlauf zu früherer Erkennung von Metastasen geführt haben. Ein besseres Krankheitsverständnis für das TNBC und die Entwicklung neuer Therapieansätze im Zeitverlauf könnte sich in der besseren Überlebensraten der Patientinnen mit nicht-primär metastasierten Tumoren widerspiegeln. Demgegenüber stehen hingegen ähnliche mediane Überlebenszeit von Diagnosestellung der Metastasen bis zum Tode (9,0 vs. 7,5 Monate) und fehlende signifikante Unterschiede der Überlebens- und Ereigniszeiten zwischen den Kohorten [44]. Dies spiegelt den weiterhin bestehenden „Unmet medical need“ in der Behandlung des metastasiertem TNBC wider. Neue, für diese Indikation zugelassene Medikamente wie PARP-Inhibitoren, Immuncheckpoint-Inhibitoren oder Antikörper-Drug-Konjugate konnten im Rahmen prospektiv-randomisierter Studien zur Prognosebesserung in diesem Kollektiv beitragen (s. Kapitel 1.6.2.3).

Zusammenfassend konnten die Tendenz zur viszeralen Metastasierung bestätigt und vergleichbare Ereignis- und Überlebensdaten geliefert werden [44, 105]. Eine signifikante Verbesserung der Überlebenszeit von Patientinnen mit Metastasen konnte im Kohortenvergleich, bedingt durch das kurze Follow-up der Kohorte B, nicht festgestellt werden. Diesbezüglich müssen Langzeit-Überlebensdaten der Kohorte B noch abgewartet werden.

4.2 Wandel der Diagnostik und Therapie

Die groß angelegten randomisierten Phase III Studien „GeparSixto“ sowie „BrighTNess“ zeigten, dass die Hinzunahme von Carboplatin zu einer AT-basierten Chemotherapie zu erhöhten pCR-Raten bei Patientinnen mit TNBC führte [51, 96]. Weiterhin haben sich

die Empfehlungen der AGO Kommission Mamma und der S3-Leitlinie im Laufe der Jahre bezüglich des TNBC geändert. Zu erwähnen sind hier die Empfehlung zur Durchführung der Chemotherapie im neoadjuvanten Setting, die Hinzunahme von Platinderivaten, zuerst bei BRCA-assoziiertem (2014) und schließlich beim TNBC unabhängig der familiären Belastung, sowie der Empfehlung zur genetischen Testung von Patientinnen mit TNBC vor dem 60. Lebensjahr (2015), auch ohne positive Familienanamnese [2, 3]. Im Kohortenvergleich zeigte sich ein signifikanter Anstieg genetisch getesteter ($p < 0,001$), neoadjuvant ($p = 0,001$) und mit Carboplatin behandelter Patientinnen ($p < 0,001$).

Bei 53,3% (97/182) der Patientinnen bestand zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine Indikation zur genetischen Testung. Hierbei wurden 31,7 % (19/60) der Patientinnen der Kohorte B aufgrund der Indikationserweiterung der AGO im Jahr 2015 einer genetischen Testung unterzogen. 10,5 % (2/19) dieser Patientinnen wiesen auch eine BRCA1/2-Mutation auf (s. Tabelle 3), was im Einklang mit der Empfehlung zur genetischen Testung bei einem Mutationsrisiko > 10 % steht. In beiden Kohorten wurden signifikant mehr Patientinnen der Altersgruppe < 60 Jahren genetisch getestet. Darüber hinaus stieg der Anteil genetischer Testungen in dieser Altersgruppe im Kohortenvergleich signifikant an ($p < 0,001$). In der Altersgruppe ≥ 60 Jahre zeigte sich hingegen keine signifikante Veränderung ($p = 0,119$). Bei 14,8 % (27/182) der Patientinnen des Gesamtkollektivs konnte eine BRCA1/2-Mutation nachgewiesen werden. Hierbei wurden in der Kohorte A 17,2 % (16/93) und in der Kohorte B 12,4 % (11/89) der Patientinnen BRCA1/2-positiv getestet. Die Studien von Greenup et al. sowie Couch et al. zeigten vergleichbare BRCA1/2-Mutationsprävalenzen bei Patientinnen mit TNBC [42, 58]. Im Kohortenvergleich zeigt sich ein signifikanter Anstieg des Anteils BRCA1/2-negativer Patientinnen von 18,3 auf 56,2 % ($p < 0,001$). Die Studie von Greenup et al., welche ebenfalls BRCA-Mutationsprävalenzen vor und nach einer ähnlichen Leitlinien-Veränderung verglich, kam zu einem ähnlichen Ergebnis [58]. Ein Grund für den fehlenden signifikanten Anstieg in der vorliegenden Studie könnte sein, dass das Kollektiv der Kohorte B signifikant älter war (49,4 vs. 54,8 Jahre) ($p = 0,015$) und die Prävalenz der BRCA1/2-Mutationen mit steigendem Alter bei der Erstdiagnose der Erkrankung abnimmt [56–58]. Trotz der Indikationserweiterung im Zeitverlauf und signifikantem Anstieg der genetischen Testungen wurden in Kohorte B somit zwar nicht signifikant mehr Patientinnen mit BRCA1/2-Mutationen oder Tumoren im Frühstadium identifiziert, jedoch konnten hierdurch mit 10,5 % eine relevante Anzahl genetisch belasteten Patientinnen identifiziert werden.

Parallel zu den neuen Empfehlungen bezüglich der Diagnostik und der systemischen Therapie wurde in der vorliegenden Studie ein Wandel des operativen Verfahrens beobachtet. Bei 57,7 % der Patientinnen wurde eine BET und bei 42,3 % eine Mastektomie durchgeführt. Im Kohortenvergleich zeigte sich hierbei ein signifikanter Anstieg an Mastektomien (p = 0,022) (s. Tabelle 2). Ein möglicher Grund hierfür könnte der signifikant höhere Anteil an tumorassoziierten DCIS-Läsionen in Kohorte B sein (p = 0,018). Weiterhin könnte der wissenschaftlich nachgewiesene „Angelina-Jolie-Effekt" – öffentliche Bekanntgabe prophylaktischer Mastektomie bei BRCA1-Mutation im Jahr 2013 – zu einem signifikanten Anstieg der Mastektomien geführt haben [20, 82]. Patientinnen mit BRCA1/2-Mutation erhielten signifikant häufiger eine Mastektomie als BRCA1/2-negative Patientinnen (p = 0,047) (s. Kapitel 3.1.1).

Weiterhin wiesen Patientinnen der Kohorte A, welche eine Mastektomie erhielten, ein signifikant erhöhtes Risiko für Metastasen auf, als Patientinnen, die eine BET erhielten (s. Tabelle 25). Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass die BET in Kombination mit der intra- und postoperativen Radiatio vorwiegend bei Patientinnen mit günstigem Tumor-Brust-Verhältnis zum Einsatz kommt, während die Patientinnen mit größeren Tumoren häufiger eine Mastektomie benötigen. Da höhere Tumorgröße einen unabhängigen Prognosefaktor darstellt, ist hier von einem möglichen Bias auszugehen. Aus diesem Grunde wurde das Operationsverfahren nicht als direkter Prognosefaktor in die multivariaten Regressionsanalysen mitaufgenommen.

Zusammenfassend konnte die vorliegende Studie den Wandel der Diagnostik- und Therapieempfehlungen beim TNBC im Zeitverlauf widerspiegeln. Gleichzeitig konnten trotz dieser signifikanten Veränderungen keine signifikanten Unterschiede der pathologischen Komplettremissionen nach der Neoadjvanz oder der T- und N-Stadien im Kohortenvergleich gezeigt werden. Auch in den uni- und multivariaten Überlebens- und Ereigniszeitanalysen wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt. Die fehlenden Unterschiede zwischen den Kohorten könnten auf das kleine, unselektierte und nicht-randomisierte Patientenkollektiv sowie auf die kürzere Beobachtungszeit der Kohorte B zurückgeführt werden.

4.3 Prognosefaktoren

4.3.1.1 Alter bei Diagnosestellung

In zahlreichen Studien zeigte sich, dass junge Patientinnen mit TNBC ein signifikant schlechteres OS, DFS und DDFS aufweisen [81, 91, 102, 105]. In den univariaten Analysen des OS und DDFS des Gesamtkollektivs sowie in den multivariaten Analysen des OS des Gesamtkollektivs und des DFS (adjustiertes Modell) der Kohorte A ließ sich

ein signifikanter prognostischer Einfluss des Alters beobachten. Hierbei wiesen hingegen jüngere Patientinnen (< 60 Jahre) ein besseres OS, DFS und DDFS auf. Verglichen mit der Literatur zeigte sich in der vorliegenden Studie somit ein gegensätzlicher Einfluss des Alters. Dies könnte daran liegen, dass Patientinnen ≥ 60 Jahre anteilsmäßig mehr T2-4-Tumore (59,8 vs. 71,4 %) (p = 0,152) sowie signifikant häufiger befallene Lymphknoten (33,1 vs. 53,1%) (p = 0,014) aufwiesen.

Die vorliegende Studie gibt somit Hinweise darauf, dass auch ältere Patientinnen mit TNBC ein erhöhtes Risiko für einen schlechten klinischen Verlauf haben können. Dies ist eine wichtige Erkenntnis, um potenzielle Risikopatientinnen zu identifizieren und jene in eine engmaschige Nachsorge einzubinden.

4.3.1.2 Tumorgröße und Lymphknotenstadium

Die Studie von Park et al. gibt Hinweise darauf, dass die TNM-Stadieneinteilung hinsichtlich der prognostischen Relevanz für den klinischen Verlauf von Patientinnen mit TNBC weniger gut geeignet ist, als für andere Subtypen [107]. In der vorliegenden Studie erwiesen sich jedoch sowohl das T- als auch das N-Stadium in den uni- und multivariaten Analysen des OS, DFS und DDFS des Gesamtkollektivs als signifikante Prognosefaktoren. Hierbei wiesen Patientinnen mit Tumoren der Größe T2-4 sowie mit befallenen Lymphknoten ein signifikant schlechteres OS, DFS und DDFS auf. Dieser Zusammenhang zeigt sich ebenfalls in den Subgruppenanalysen der neoadjuvant behandelten Gruppe. Die Studien von Hernandez-Aya et al., Urru et al. sowie Ovcaricek et al. zeigten diesen Zusammenhang bei Patientinnen mit TNBC gleichermaßen [67, 105, 133].

Somit konnten die Prognosefaktoren Tumorgröße und Lymphknotenstadium für den klinischen Verlauf von Patientinnen mit TNBC durch die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigt werden.

4.3.1.3 BRCA1/2-Status

Die prognostische Relevanz des BRCA1/2-Status wird in Bezug auf das TNBC kontrovers diskutiert TNBC [22, 84, 136]. Zahlreiche Studien geben Hinweise darauf, dass Patientinnen mit BRCA1/2-Mutationen ein besseres OS und DFS aufweisen [22, 56, 124]. In der vorliegenden Studie lag die 5-JÜR von BRCA1/2-positiven Patientinnen mit 91,3 % klinisch relevant höher als von BRCA1/2-negativen Patientinnen mit 77,3 %. Dies könnte auf den signifikant höheren Anteil niedrigerer Tumorgrößen bei BRCA1/2-positiven Patientinnen des vorliegenden Kollektivs zurückgeführt werden (p = 0,029). In allen univariaten Analysen erwies sich der BRCA1/2-Status als nicht-signifikanter Prognosefaktor. Patientinnen mit BRCA1/2-Mutationen wiesen jedoch ein nominal

besseres (HR < 1) OS, DFS und DDFS auf. Entsprechend der Literatur geben die vorliegenden Studienergebnisse somit ebenfalls Hinweise darauf, dass Patientinnen mit BRCA1/2-Mutationen ein verbessertes OS, DFS und DDFS aufweisen. Mögliche Gründe für die fehlende Signifikanz des BRCA1/2-Status könnten die kleine Kollektivgröße und geringe Anzahl an genetischen Testungen sein. Aufgrund letzterer wurde der BRCA1/2-Status nicht in die multivariaten Analysen mitaufgenommen, da jene durch die gleichzeitige Verfügbarkeit aller berücksichtigten Variablen begrenzt werden. Der geringe Anteil an genetischen Testungen hätte die Analysegröße zu stark reduziert.

Die Empfehlung zur Erweiterung der Indikation genetischer Testungen auf Patienten mit einem TNBC, unabhängig der Familienanamnese bis zum 60. Lebensjahr, ist aufgrund von etwaigen Differenzen klinischer Verläufe auf Basis der vorliegenden Studienergebnisse dennoch zu unterstützen. Hierdurch können Patientinnen identifiziert werden, die von diagnostisch-therapeutischen Optionen wie der prophylaktischen Adnexektomie und Mastektomie, zielgerichteten Therapien wie PARP-Inhibitoren, Testung von Familienmitgliedern sowie dem Einschluss in die intensivierte Früherkennung profitieren [129].

4.3.1.4 Ki-67

Die prognostische Relevanz des Proliferationsmarkers Ki-67 wird bei Patientinnen mit TNBC kontrovers diskutiert. Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie wurden Tumore in der vorliegenden Studie in die Gruppen ≤ 25 % (17) und > 25 % (112) eingeteilt. In allen uni- und multivariaten Analysen erwies sich Ki-67 als nicht-signifikanter Prognosefaktor. Patientinnen mit erhöhter Ki-67-Expression zeigen jedoch ein nominal schlechteres OS, DFS und DDFS. Gründe für die fehlende Signifikanz könnten sein, dass lediglich von 70,9 % (129/182) der Patientinnen des Gesamtkollektivs Ki-67-Werte zur Auswertung vorlagen, sowie der Großteil (86,8 %) der Patientinnen Ki-67-Werte von > 25 % aufwies. Hierdurch wurde die Referenzgruppe (≤ 25 %) dezimiert. Fehlende Ki-67-Werte lagen größtenteils bei Patientinnen der Kohorte A vor. Dies liegt womöglich daran, dass die Relevanz der Bestimmung von Ki-67 erst in den letzten Jahren stark zugenommen hat. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie entsprechen den Ergebnissen von Denkert et al., Abubakar et. al. sowie von Aleskandarany et al., welche gleichermaßen keinen signifikanten Einfluss von Ki-67 auf das OS, DFS oder DDFS von Patientinnen mit TNBC beobachten konnten [11, 13, 43]. Die Studien von Munzone et al., Keam et al. und Urru et al. zeigten hingegen, dass Patientinnen mit erhöhter Ki-67-Expression ein signifikant schlechteres OS und DFS aufwiesen [72, 99, 133]. Ein Problem der prognostischen Evaluation von Ki-67 ist jedoch, dass bis dato kein international einheitlicher Schwellenwert für ein hohes bzw. niedriges Risiko festgelegt wurde und sich die Studien

somit meist auf unterschiedliche Schwellenwerte beziehen. Dies erschwert die Vergleichbarkeit der verschiedenen Studienergebnisse.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die prognostische Relevanz von Ki-67 auf Grundlage der vorliegenden Studie nicht abschließend geklärt werden konnte. Es gab Hinweise für die Zunahme der Relevanz im Zeitverlauf sowie für einen schlechteren klinischen Verlauf von Patientinnen mit erhöhter Ki-67-Expression. Ein Miteinbeziehen dieser Patientinnen in eine engmaschigere Nachsorge erscheint sinnvoll [72, 99].

4.3.1.5 Grading

Der Differenzierungsgrad des Tumors erwies sich in den Analysen des OS, DFS und DDFS der vorliegenden Studie als nicht-signifikanter Prognosefaktor. Die Studien von Urru et al. und Ovcaricek et al. kamen zu selbigem Ergebnis [105, 133]. Dies könnte daran liegen, dass TNBC größtenteils einen schlechten Differenzierungsgrad (G3) aufwiesen und die Referenzgruppen somit dezimiert sind. Dies ist sowohl in der vorliegenden Studie mit 76,7 %, als auch in den Studien von Urru et al. (71,3 %) und von Ovcaricek et al. (82,5 %) der Fall [105, 133]. Die Studie von Lee et al. untersuchte ein großes TNBC-Patientenkollektiv (5586) und zeigte in multivariaten Analysen hingegen, dass ein schlechter Differenzierungsgrad (HR = 1,8; p = 0,0297) mit einer signifikant schlechteren Prognose des TNBC assoziiert war [83]. Somit lässt sich festhalten, dass die Ergebnisse der vorliegenden Studie zwar den Ergebnissen von Urru et al. und von Ovcaricek et al. entsprechen, sich ein möglicher prognostischer Effekt des Differenzierungsgrads vermutlich jedoch erst bei größeren Patientenkollektiven nachweisen lässt.

4.4 Stärken und Schwächen der Studie

Hinsichtlich der Ergebnisinterpretation müssen einige Schwächen der vorliegenden Studie berücksichtigt werden. Mit insgesamt 182 Patientinnen handelt es sich um ein kleines Patientenkollektiv. Dieses wurde in den uni- und multivariaten Analysen durch etwaige Ausschlussfaktoren und der Limitierung durch die gleichzeitige Verfügbarkeit aller Variablen in der multivariaten Analyse noch weiter reduziert. Durch die, zum Teil, lückenhafte Dokumentation, auswärtige Behandlung oder Lost to follow-up fehlten wichtige Daten zur Auswertung. Die Analysegröße wurde somit weiter reduziert. Des Weiteren wurden Daten ausschließlich retrospektiv erhoben. Es erfolgte somit keine aktive Aktualisierung der Follow-up Daten durch Kontaktaufnahme mit den Patientinnen. Den kurzen Follow-up Intervallen mancher Patientinnen, durch auswärtige Behandlung oder Diagnose im Jahresende 2019, wurde entgegengesteuert, indem Patientinnen mit einem Follow-up von < 6 Monaten (11) aus den Ereigniszeit- und Regressionsanalysen ausgeschlossen wurden. Darüber hinaus ist ein Vergleich zwischen adjuvant und

neoadjuvant behandelten Patientinnen, in den Analysen des Gesamtkollektivs, auch nach Berücksichtigung der prä-neoadjuvanten T- und N-Stadien neoadjuvant behandelter Patientinnen, problematisch, da sich die klinischen Verläufe durch die unterschiedlichen Therapieregime zum Teil deutlich voneinander unterscheiden können. Aus diesem Grunde wurden neben den Analysen des Gesamtkollektivs, auch Subgruppenanalysen neoadjuvant behandelter Patientinnen durchgeführt. Durch etwaige Nichttestung aufgrund von fehlender Indikation (Erstdiagnose vor der AGO-Empfehlung) oder aufgrund von Datenlücken, lagen weiterhin lediglich von 51,8 % der Patientinnen Daten zu genetischen Befunden vor. Ferner wurden Patientinnen ausgeschlossen, welche nach heutiger Definition den niedrig ER-exprimierenden Tumoren (1 - 9 %) zuzuordnen sind, da erst im Jahr 2010 die Empfehlung der ASCO (American Society of Clincal Oncology) zur Herabsetzung des Grenzwerts der ER-Rezeptornegativität von unter 10 % auf unter 1 % erfolgte [62, 110]. Diese Patientinnen wurden ausgeschlossen, obgleich verschiedene Studien gezeigt haben, dass jene den TNBC tumorbiologisch und prognostisch näher stehen, als den ER-positiven Tumoren [70, 87, 88, 110].

Zusammenfassend kann man jedoch sagen, dass die Bestätigung und Ergänzung vorheriger Studienergebnisse durch die Analyse des vorliegenden Patientenkollektivs, hinsichtlich eines besseren histopathologischen und klinischen Verständnisses über das TNBC wissenschaftlich wertvoll war. Es konnte die Veränderung der Empfehlungen der Fachgesellschaften im vorliegenden Kollektiv widergespiegelt, wichtige Prognosefaktoren bestätigt sowie mögliche Risikopatientinnen für einen schweren klinischen Verlauf identifiziert werden.

5 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - TNBC-Klassifikation Lehmann et al. [85] 9
Abbildung 2 - TNBC Klassifikation Burstein et al. 9
Abbildung 3 - TNBC, BLBC und BRCA-assoziierte Tumore [76].....11
Abbildung 4 - Flow-Chart Patientenausschluss 21
Abbildung 5 - Boxplot zum Kohortenvergleich des Gesamtüberlebens bis zum Tod....32
Abbildung 6 - Boxplot zum Kohortenvergleich des Gesamtüberlebens nach Diagnosestellung von Lokalrezidiven 33
Abbildung 7 - Boxplot zum Kohortenvergleich des Gesamtüberlebens nach Diagnosestellung von Metastasen.....35
Abbildung 8 - OS Gesamtkollektiv 37
Abbildung 9 - OS Gesamtkollektiv, Differenzierung nach Altersgruppe.....37
Abbildung 10 - OS Gesamtkollektiv, Differenzierung nach T-Stadium 38
Abbildung 11 - OS Gesamtkollektiv, Differenzierung nach N-Stadium.....38
Abbildung 12 - OS Kohorte A 40
Abbildung 13 - OS Kohorte A, Differenzierung nach Menopausenstatus 40
Abbildung 14 - OS Kohorte A, Differenzierung nach T-Stadium.....41
Abbildung 15 - OS Kohorte A, Differenzierung nach N-Stadium 41
Abbildung 16 - OS Kohorte B 42
Abbildung 17 - OS neoadjuvante Gruppe, Differenzierung nach T-Stadium 43
Abbildung 18 - OS neoadjuvante Gruppe, Differenzierung nach N-Stadium.....44
Abbildung 19 - OS neoadjuvante Gruppe, Differenzierung nach pCR 44
Abbildung 20 - DFS Gesamtkollektiv 46
Abbildung 21 - DFS Gesamtkollektiv, Differenzierung nach T-Stadium 46
Abbildung 22 - DFS Gesamtkollektiv, Differenzierung nach N-Stadium.....47
Abbildung 23 - DFS Kohorte A 48
Abbildung 24 - DFS Kohorte A, Differenzierung nach N-Stadium 48
Abbildung 25 - DFS Kohorte B 50
Abbildung 26 - DFS Kohorte B, Differenzierung nach N-Stadium 50
Abbildung 27 - DFS neoadjuvante Gruppe, Differenzierung nach N-Stadium.....51
Abbildung 28 - DFS neoadjuvante Gruppe, Differenzierung nach pCR.....52
Abbildung 29 - DDFS Gesamtkollektiv.....53
Abbildung 30 - DDFS Gesamtkollektiv, Differenzierung nach Altersgruppe 54
Abbildung 31 – DDFS Gesamtkollektiv, Differenzierung nach Menopausenstatus 54
Abbildung 32 – DDFS Gesamtkollektiv, Differenzierung nach T-Stadium 55
Abbildung 33 – DDFS Gesamtkollektiv, Differenzierung nach N-Stadium.....55

Abbildung 34 - DDFS Kohorte A.....57
Abbildung 35 - DDFS Kohorte A, Differenzierung nach Menopausenstatus 57
Abbildung 36 - DDFS Kohorte A, Differenzierung nach T-Stadium 58
Abbildung 37 - DDFS Kohorte A, Differenzierung nach N-Stadium.....58
Abbildung 38 - DDFS Kohorte A, Differenzierung nach Operationsverfahren 59
Abbildung 39 - DDFS Kohorte B.....60
Abbildung 40 - DDFS Kohorte B, Differenzierung nach T-Stadium 60
Abbildung 41 - DDFS Kohorte B, Differenzierung nach N-Stadium.....61
Abbildung 42 - DDFS neoadjuvante Gruppe, Differenzierung nach T-Stadium.....62
Abbildung 43 - DDFS neoadjuvante Gruppe, Differenzierung nach N-Stadium 62
Abbildung 44 - DDFS neoadjuvante Gruppe, Differenzierung nach pCR 63
Abbildung 45 - Checkliste zur Erfassung einer möglichen erblichen Belastung für Brust- und oder Eierstockkrebs [46].....111
Abbildung 46 - Checkliste zur Erfassung einer möglichen erblichen Belastung für Brust- und oder Eierstockkrebs [7].....111

6 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Übersicht klinisch-pathologischer Charakteristika 23
Tabelle 2 - Übersicht Therapie 25
Tabelle 3 - Übersicht zu genetischen Testungen 26
Tabelle 4 - Kreuztabelle zur Altersverteilung genetischer Testungen 27
Tabelle 5 - Vergleich BRCA1/2-mutierter und nicht-mutierter Patientinnen 28
Tabelle 6 - Klinisch-pathologische Charakteristika neoadjuvant behandelter Patientinnen 29
Tabelle 7 - Kreuztabelle pCR und BRCA1/2-Status 30
Tabelle 8 - Kreuztabelle pCR und AT-basierte Chemotherapie ± Carboplatin 30
Tabelle 9 - Zeit von Diagnosestellung des TNBC bis zum Tod im Kohortenvergleich ..31
Tabelle 10 - Rezidiv-Ereignisse im Zeitverlauf[a] 31
Tabelle 11 - Häufigkeitsverteilung der Rezidiv-Lokalisationen 33
Tabelle 12 - Überlebenszeit nach Lokalrezidiv im Kohortenvergleich 33
Tabelle 13 - Häufigkeitsverteilung der Metastasen-Lokalisationen 34
Tabelle 14 - Lokalisationsverteilung der Metastasen 35
Tabelle 15 - Überlebenszeit nach Metastasierung im Kohortenvergleich 35
Tabelle 16 - Ergebniszusammenfassung univariater Ereigniszeitanalyse, OS Gesamtkollektiv 36
Tabelle 17 - Ergebniszusammenfassung univariater Ereigniszeitanalyse, OS Kohorte A 39
Tabelle 18 - Ergebniszusammenfassung univariater Ereigniszeitanalyse, OS Kohorte B 42
Tabelle 19 - Ergebniszusammenfassung univariater Ereigniszeitanalyse, OS neoadjuvante Gruppe 43
Tabelle 20 - Ergebniszusammenfassung univariater Ereigniszeitanalyse, DFS Gesamtkollektiv 45
Tabelle 21 - Ergebniszusammenfassung univariater Ereigniszeitanalyse, DFS Kohorte A 47
Tabelle 22 - Ergebniszusammenfassung univariater Ereigniszeitanalyse, DFS Kohorte B 49
Tabelle 23 - Ergebniszusammenfassung univariater Ereigniszeitanalyse, DFS neoadjuvante Gruppe 51
Tabelle 24 - Ergebniszusammenfassung univariater Ereigniszeitanalyse, DDFS Gesamtkollektiv 52

Tabelle 25 - Ergebniszusammenfassung univariater Ereigniszeitanalyse, DDFS Kohorte A 56
Tabelle 26 - Ergebniszusammenfassung univariater Ereigniszeitanalyse, DDFS Kohorte B 59
Tabelle 27 - Ergebniszusammenfassung univariater Ereigniszeitanalyse, DDFS neoadjuvante Gruppe 61
Tabelle 28 - Multivariate Cox-Regressionsanalyse, OS Gesamtkollektiv 64
Tabelle 29 - Multivariate Cox-Regressionsanalyse, OS Kohorte A 64
Tabelle 30 - Multivariate Cox-Regressionsanalyse, DFS Gesamtkollektiv 65
Tabelle 31 - Multivariate Cox-Regressionsanalyse, DFS Kohorte A 66
Tabelle 32 - Multivariate Cox-Regressionsanalyse, DFS Kohorte B 66
Tabelle 33 - Multivariate Cox-Regressionsanalyse, DDFS Gesamtkollektiv 67
Tabelle 34 - Multivariate Cox-Regressionsanalyse, DDFS Kohorte A 68
Tabelle 35 - Multivariate Cox-Regressionsanalyse, DDFS Kohorte B 68
Tabelle 36 - Uni-/multivariate Analysen Gesamtkollektiv 100
Tabelle 37 - Uni-/multivariate Analysen Kohorte A (2007 - 2013) 100
Tabelle 38 - Uni-/multivariate Analysen Kohorte B (2014 - 2019) 101
Tabelle 39 - Univariate Analysen der neoadjuvanten Gruppe 101
Tabelle 40 - Uni/multivariate analyses of the overall collective 102
Tabelle 41 - Uni/multivariate analyses of cohort A (2007 - 2013) 102
Tabelle 42 - Uni/multivariate analyses of cohort B (2014 - 2019) 103
Tabelle 43 - Univariate analyses of the neoadjuvant group 103

7 Literatur

1. (1996) Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. The Lancet 347(9017):1713–1727. doi:10.1016/s0140-6736(96)90806-5
2. (2014) Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer. Guidelines of the AGO Breast Committee. https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma. Zugegriffen: 04. November 2020
3. (2015) Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer. Guidelines of the AGO Breast Committee. https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma. Zugegriffen: 21. Oktober 2020
4. (2018) Checkliste zur Erfassung einer möglichen Belastung für Brust- und/oder Eierstockkrebs
5. (2019) Breast tumours. World Health Organization classification of tumours. World Health Organization, Geneva, Switzerland
6. (2021) Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma. Zugegriffen: 11. September 2021
7. (2023) Checkliste zur Erfassung einer möglichen Belastung für Brust-und/oder Eierstockkrebs. https://www.onkozert.de/informationen-zertifizierung/hinweise-downloads/genetische-beratung-familiaeres-mammakarzinom/
8. Aamir Ahmad (2019) Breast Cancer Metastasis and Drug Resistance. Epidemiology of Breast Cancer in Woman:377-399
9. Aamir Ahmad (2019) Breast Cancer Metastasis and Drug Resistance. Epidemiology of Breast Cancer in Woman:9-23
10. Aamir Ahmad (2019) Breast Cancer Metastasis and Drug Resistance. Breast Cancer Statistics: Recent Trends:1–7
11. Abubakar M, Orr N, Daley F et al (2016) Prognostic value of automated KI67 scoring in breast cancer: a centralised evaluation of 8088 patients from 10 study groups. Breast Cancer Res 18(1):104. doi:10.1186/s13058-016-0765-6
12. Adams S, Gray RJ, Demaria S, Goldstein L, Perez EA, Shulman LN, Martino S, Wang M, Jones VE, Saphner TJ, Wolff AC, Wood WC, Davidson NE, Sledge GW, Sparano JA, Badve SS (2014) Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancers from two phase III randomized adjuvant breast

cancer trials: ECOG 2197 and ECOG 1199. J Clin Oncol 32(27):2959–2966. doi:10.1200/JCO.2013.55.0491

13. Aleskandarany MA, Green AR, Benhasouna AA, Barros FF, Neal K, Reis-Filho JS, Ellis IO, Rakha EA (2012) Prognostic value of proliferation assay in the luminal, HER2-positive, and triple-negative biologic classes of breast cancer. Breast Cancer Res 14(1):R3. doi:10.1186/bcr3084
14. Anders CK, Carey LA (2009) Biology, metastatic patterns, and treatment of patients with triple-negative breast cancer. Clin Breast Cancer 9 Suppl 2:S73-81. doi:10.3816/CBC.2009.s.008
15. Angelini G, Marini C, Iacconi C, Mazzotta D, Moretti M, Picano E, Morganti R (2018) Magnetic resonance (MR) features in triple negative breast cancer (TNBC) vs receptor positive cancer (nTNBC). Clin Imaging:12–16. doi:10.1016/j.clinimag.2017.10.016
16. Badve S, Dabbs DJ, Schnitt SJ, Baehner FL, Decker T, Eusebi V, Fox SB, Ichihara S, Jacquemier J, Lakhani SR, Palacios J, Rakha EA, Richardson AL, Schmitt FC, Tan P-H, Tse GM, Weigelt B, Ellis IO, Reis-Filho JS (2011) Basal-like and triple-negative breast cancers: a critical review with an emphasis on the implications for pathologists and oncologists. Mod Pathol 24(2):157–167. doi:10.1038/modpathol.2010.200
17. Banys-Paluchowski M, Krawczyk N, Friebe V, Schmidt M, Bartens A, Fehm T (2019) Immunonkologische Ansätze beim Mammakarzinom. Gynäkologe 52(5):343–353. doi:10.1007/s00129-019-4422-x
18. Baptista MZ, Sarian LO, Derchain SFM, Pinto GA, Vassallo J (2016) Prognostic significance of PD-L1 and PD-L2 in breast cancer. Human Pathology 47(1):78–84. doi:10.1016/j.humpath.2015.09.006
19. Barnard ME, Boeke CE, Tamimi RM (2015) Established breast cancer risk factors and risk of intrinsic tumor subtypes. Biochim Biophys Acta 1856(1):73–85. doi:10.1016/j.bbcan.2015.06.002
20. Basu NN, Hodson J, Chatterjee S, Gandhi A, Wisely J, Harvey J, Highton L, Murphy J, Barnes N, Johnson R, Barr L, Kirwan CC, Howell S, Baildam AD, Howell A, Evans DG (2021) The Angelina Jolie effect: Contralateral risk-reducing mastectomy trends in patients at increased risk of breast cancer. Sci Rep 11(1):2847. doi:10.1038/s41598-021-82654-x
21. Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V (2007) Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative

phenotype: a population-based study from the California cancer Registry. Cancer 109(9):1721–1728. doi:10.1002/cncr.22618

22. Bayraktar S, Gutierrez-Barrera AM, Liu D, Tasbas T, Akar U, Litton JK, Lin E, Albarracin CT, Meric-Bernstam F, Gonzalez-Angulo AM, Hortobagyi GN, Arun BK (2011) Outcome of triple-negative breast cancer in patients with or without deleterious BRCA mutations. Breast Cancer Res Treat 130(1):145–153. doi:10.1007/s10549-011-1711-z
23. Bertucci F, Finetti P, Cervera N, Esterni B, Hermitte F, Viens P, Birnbaum D (2008) How basal are triple-negative breast cancers? Int J Cancer 123(1):236–240. doi:10.1002/ijc.23518
24. Bianchini G, Balko JM, Mayer IA, Sanders ME, Gianni L (2016) Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease. Nat Rev Clin Oncol 13(11):674–690. doi:10.1038/nrclinonc.2016.66
25. Bordeleau L, Panchal S, Goodwin P (2010) Prognosis of BRCA-associated breast cancer: a summary of evidence. Breast Cancer Res Treat 119(1):13–24. doi:10.1007/s10549-009-0566-z
26. Borri F, Granaglia A (2020) Pathology of triple negative breast cancer. Semin Cancer Biol. doi:10.1016/j.semcancer.2020.06.005
27. Boyle P (2006) The globalisation of cancer. The Lancet 368(9536):629–630. doi:10.1016/S0140-6736(06)69225-8
28. Boyle P (2012) Triple-negative breast cancer: epidemiological considerations and recommendations. Ann Oncol 23 Suppl 6:vi7-12. doi:10.1093/annonc/mds187
29. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A (2018) Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 68(6):394–424. doi:10.3322/caac.21492
30. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C (Hrsg) (2017) TNM classification of malignant tumours. John Wiley & Sons Inc, Chichester, West Sussex, UK, Hoboken, NJ
31. Bryan BB, Schnitt SJ, Collins LC (2006) Ductal carcinoma in situ with basal-like phenotype: a possible precursor to invasive basal-like breast cancer. Mod Pathol 19(5):617–621. doi:10.1038/modpathol.3800570
32. Burstein MD, Tsimelzon A, Poage GM, Covington KR, Contreras A, Fuqua SAW, Savage MI, Osborne CK, Hilsenbeck SG, Chang JC, Mills GB, Lau CC, Brown PH (2015) Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer. Clin Cancer Res 21(7):1688–1698. doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-0432

33. Caparica R, Lambertini M, Pondé N, Fumagalli D, Azambuja E de, Piccart M (2019) Post-neoadjuvant treatment and the management of residual disease in breast cancer: state of the art and perspectives. Ther Adv Med Oncol 11:1758835919827714. doi:10.1177/1758835919827714
34. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, Karaca G, Troester MA, Tse CK, Edmiston S, Deming SL, Geradts J, Cheang MCU, Nielsen TO, Moorman PG, Earp HS, Millikan RC (2006) Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. JAMA 295(21):2492–2502. doi:10.1001/jama.295.21.2492
35. Carey LA, Dees EC, Sawyer L, Gatti L, Moore DT, Collichio F, Ollila DW, Sartor CI, Graham ML, Perou CM (2007) The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. Clin Cancer Res 13(8):2329–2334. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-1109
36. CAREY ANDERS, MD [Assistant Professor] and LISA A. CAREY, MD (2008) Understanding and Treating Triple-Negative Breast Cancer
37. Chaudhary LN, Wilkinson KH, Kong A (2018) Triple-Negative Breast Cancer: Who Should Receive Neoadjuvant Chemotherapy? Surg Oncol Clin N Am 27(1):141–153. doi:10.1016/j.soc.2017.08.004
38. Chen L, Li CI, Tang M-TC, Porter P, Hill DA, Wiggins CL, Cook LS (2016) Reproductive Factors and Risk of Luminal, HER2-Overexpressing, and Triple-Negative Breast Cancer Among Multiethnic Women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 25(9):1297–1304. doi:10.1158/1055-9965.EPI-15-1104
39. CHRISTINE L. CARTER, PHD, MPH,* CAROL ALLEN, PHD,t AND DONALD E. HENSON, MD* (1988) Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases
40. Cortazar P, Zhang L, Untch M et al (2014) Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. The Lancet 384(9938):164–172. doi:10.1016/S0140-6736(13)62422-8
41. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS et al (2020) Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. The Lancet 396(10265):1817–1828. doi:10.1016/S0140-6736(20)32531-9
42. Couch FJ, Hart SN, Sharma P et al (2015) Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer. J Clin Oncol 33(4):304–311. doi:10.1200/JCO.2014.57.1414

43. Denkert C, Budczies J, Minckwitz G von, Wienert S, Loibl S, Klauschen F (2015) Strategies for developing Ki67 as a useful biomarker in breast cancer. Breast 24 Suppl 2:S67-72. doi:10.1016/j.breast.2015.07.017
44. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, Lickley LA, Rawlinson E, Sun P, Narod SA (2007) Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. Clin Cancer Res 13(15 Pt 1):4429–4434. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-3045
45. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und med. Onkologie e.V (2022) Pembrolizumab beim triple-negativen Mammakarzinom — Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und med. Onkologie e.V. https://www.dgho.de/aktuelles/news/news/2022/pembrolizumab-beim-triple-negativen-mammakarzinom. Zugegriffen: 18. August 2022
46. DKG (2016) Checkliste zur Erfassung einer möglichen Belastung für Brust- und/oder Eierstockkrebs. https://www.medizin.uni-tuebingen.de/files/view/jReYQ7gOpJW7BgJndB2Droaq/Checkliste%20fam%20Krebserkrankungen.pdf. Zugegriffen: 18. Mai 2023
47. Dogan BE, Gonzalez-Angulo AM, Gilcrease M, Dryden MJ, Yang WT (2010) Multimodality imaging of triple receptor-negative tumors with mammography, ultrasound, and MRI. AJR Am J Roentgenol 194(4):1160–1166. doi:10.2214/AJR.09.2355
48. Dogan BE, Turnbull LW (2012) Imaging of triple-negative breast cancer. Ann Oncol 23 Suppl 6:vi23-9. doi:10.1093/annonc/mds191
49. Dolle JM, Daling JR, White E, Brinton LA, Doody DR, Porter PL, Malone KE (2009) Risk factors for triple-negative breast cancer in women under the age of 45 years. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 18(4):1157–1166. doi:10.1158/1055-9965.EPI-08-1005
50. Ellingjord-Dale M, Vos L, Tretli S, Hofvind S, Dos-Santos-Silva I, Ursin G (2017) Parity, hormones and breast cancer subtypes - results from a large nested case-control study in a national screening program. Breast Cancer Res 19(1):10. doi:10.1186/s13058-016-0798-x
51. Filho OM, Stover DG, Asad S, Ansell PJ, Watson M, Loibl S, Geyer CE, Bae J, Collier K, Cherian M, O'Shaughnessy J, Untch M, Rugo HS, Huober JB, Golshan M, Sikov WM, Minckwitz G von, Rastogi P, Maag D, Wolmark N, Denkert C, Symmans WF (2021) Association of Immunophenotype With Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy for Triple-Negative Breast Cancer: A Secondary Analysis of the BrighTNess Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 7(4):603–608. doi:10.1001/jamaoncol.2020.7310

52. Foulkes William D., Smith Ian E., Reis-Filho Jorge S. Triple-Negative Breast Cancer
53. Fowble BL, Schultz DJ, Overmoyer B, Solin LJ, Fox K, Jardines L, Orel S, Glick JH (1994) The influence of young age on outcome in early stage breast cancer. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics 30(1):23–33. doi:10.1016/0360-3016(94)90515-0
54. Geyer CE, Loibl S, Rastogi P, Seiler S, Costantino JP, Vijayvergia N, Cortazar P, Lucas PC, Denkert C, Mamounas EP, Jackisch C, Wolmark N (2018) NSABP B-59/GBG 96-GeparDouze: A randomized double-blind phase III clinical trial of neoadjuvant chemotherapy (NAC) with atezolizumab or placebo in Patients (pts) with triple negative breast cancer (TNBC) followed by adjuvant atezolizumab or placebo. JCO 36(15_suppl):TPS603-TPS603. doi:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.TPS603
55. Gierach GL, Burke A, Anderson WF (2010) Epidemiology of triple negative breast cancers. Breast Dis 32(1-2):5–24. doi:10.3233/BD-2010-0319
56. Gonzalez-Angulo AM, Timms KM, Liu S, Chen H, Litton JK, Potter J, Lanchbury JS, Stemke-Hale K, Hennessy BT, Arun BK, Hortobagyi GN, Do K-A, Mills GB, Meric-Bernstam F (2011) Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer. Clin Cancer Res 17(5):1082–1089. doi:10.1158/1078-0432.CCR-10-2560
57. González-Rivera M, Lobo M, López-Tarruella S, Jerez Y, Del Monte-Millán M, Massarrah T, Ramos-Medina R, Ocaña I, Picornell A, Santillán Garzón S, Pérez-Carbornero L, García-Saenz JA, Gómez H, Moreno F, Márquez-Rodas I, Fuentes H, Martin M (2016) Frequency of germline DNA genetic findings in an unselected prospective cohort of triple-negative breast cancer patients participating in a platinum-based neoadjuvant chemotherapy trial. Breast Cancer Res Treat 156(3):507–515. doi:10.1007/s10549-016-3792-1
58. Greenup R, Buchanan A, Lorizio W, Rhoads K, Chan S, Leedom T, King R, McLennan J, Crawford B, Kelly Marcom P, Shelley Hwang E (2013) Prevalence of BRCA mutations among women with triple-negative breast cancer (TNBC) in a genetic counseling cohort. Ann Surg Oncol 20(10):3254–3258. doi:10.1245/s10434-013-3205-1
59. Guney Eskiler G, Cecener G, Egeli U, Tunca B (2018) Triple negative breast cancer: new therapeutic approaches and BRCA status. APMIS 126(5):371–379. doi:10.1111/apm.12836
60. Hahnen E, Lederer B, Hauke J, Loibl S, Kröber S, Schneeweiss A, Denkert C, Fasching PA, Blohmer JU, Jackisch C, Paepke S, Gerber B, Kümmel S, Schem C,

Neidhardt G, Huober J, Rhiem K, Costa S, Altmüller J, Hanusch C, Thiele H, Müller V, Nürnberg P, Karn T, Nekljudova V, Untch M, Minckwitz G von, Schmutzler RK (2017) Germline Mutation Status, Pathological Complete Response, and Disease-Free Survival in Triple-Negative Breast Cancer: Secondary Analysis of the GeparSixto Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 3(10):1378–1385. doi:10.1001/jamaoncol.2017.1007

61. Hahnen E, Hauke J, Engel C, Neidhardt G, Rhiem K, Schmutzler RK (2017) Germline Mutations in Triple-Negative Breast Cancer. Breast Care (Basel) 12(1):15–19. doi:10.1159/000455999
62. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M et al (2010) American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. J Clin Oncol 28(16):2784–2795. doi:10.1200/JCO.2009.25.6529
63. Han W, Kim SW, Park IA, Kang D, Kim S-W, Youn Y-K, Oh SK, Choe KJ, Noh D-Y (2004) Young age: an independent risk factor for disease-free survival in women with operable breast cancer. BMC Cancer 4:82. doi:10.1186/1471-2407-4-82
64. Harter P, Hauke J, Heitz F, Reuss A, Kommoss S, Marme F, Heimbach A, Prieske K, Richters LK, Burges A, Neidhardt G, Gregorio N de, El-Balat A, Hilpert F, Meier W, Heubner ML, Kast K, Braicu I, Hahnen E, Schmutzler RK (2016) Incidence of germline mutations in risk genes including BRCA1/2 in consecutive ovarian cancer (OC) patients (AGO TR-1). JCO 34(15_suppl):5538. doi:10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.5538
65. He MY, Rancoule C, Rehailia-Blanchard A, Espenel S, Trone J-C, Bernichon E, Guillaume E, Vallard A, Magné N (2018) Radiotherapy in triple-negative breast cancer: Current situation and upcoming strategies. Crit Rev Oncol Hematol 131:96–101. doi:10.1016/j.critrevonc.2018.09.004
66. Heemskerk-Gerritsen BAM, Rookus MA, Aalfs CM, Ausems MGEM, Collée JM, Jansen L, Kets CM, Keymeulen KBMI, Koppert LB, Meijers-Heijboer HEJ, Mooij TM, Tollenaar RAEM, Vasen HFA, Hooning MJ, Seynaeve C (2015) Improved overall survival after contralateral risk-reducing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers with a history of unilateral breast cancer: a prospective analysis. Int J Cancer 136(3):668–677. doi:10.1002/ijc.29032
67. Hernandez-Aya LF, Chavez-Macgregor M, Lei X, Meric-Bernstam F, Buchholz TA, Hsu L, Sahin AA, Do K-A, Valero V, Hortobagyi GN, Gonzalez-Angulo AM (2011) Nodal status and clinical outcomes in a large cohort of patients with triple-negative breast cancer. J Clin Oncol 29(19):2628–2634. doi:10.1200/JCO.2010.32.1877

68. Hwang K-T, Kim J, Jung J, Chang JH, Chai YJ, Oh SW, Oh S, Kim YA, Park SB, Hwang KR (2019) Impact of Breast Cancer Subtypes on Prognosis of Women with Operable Invasive Breast Cancer: A Population-based Study Using SEER Database. Clin Cancer Res 25(6):1970–1979. doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-2782
69. Inwald EC, Klinkhammer-Schalke M, Hofstädter F, Zeman F, Koller M, Gerstenhauer M, Ortmann O (2013) Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: results of a large population-based cohort of a cancer registry. Breast Cancer Res Treat 139(2):539–552. doi:10.1007/s10549-013-2560-8
70. Iwamoto T, Booser D, Valero V, Murray JL, Koenig K, Esteva FJ, Ueno NT, Zhang J, Shi W, Qi Y, Matsuoka J, Yang EJ, Hortobagyi GN, Hatzis C, Symmans WF, Pusztai L (2012) Estrogen receptor (ER) mRNA and ER-related gene expression in breast cancers that are 1% to 10% ER-positive by immunohistochemistry. J Clin Oncol 30(7):729–734. doi:10.1200/JCO.2011.36.2574
71. Jafari SH, Saadatpour Z, Salmaninejad A, Momeni F, Mokhtari M, Nahand JS, Rahmati M, Mirzaei H, Kianmehr M (2018) Breast cancer diagnosis: Imaging techniques and biochemical markers. J Cell Physiol 233(7):5200–5213. doi:10.1002/jcp.26379
72. Keam B, Im S-A, Lee K-H, Han S-W, Oh D-Y, Kim JH, Lee S-H, Han W, Kim D-W, Kim T-Y, Park IA, Noh D-Y, Heo DS, Bang Y-J (2011) Ki-67 can be used for further classification of triple negative breast cancer into two subtypes with different response and prognosis. Breast Cancer Res 13(2):R22. doi:10.1186/bcr2834
73. Kimberly H. Allison, M. Elizabeth H. Hammond, Mitchell Dowsett, Shannon E. McKernin, Lisa A. Carey, Patrick L. Fitzgibbons, Daniel F. Hayes, Sunil R. Lakhani, Mariana Chavez-MacGregor, Jane Perlmutter, Charles M. Perou, Meredith M. Regan, David L. Rimm, W. Fraser Symmans, Emina E. Torlakovic, Leticia Varella, Giuseppe Viale, Tracey F. Weisberg, Lisa M. McShane, and Antonio C. Wolff Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update
74. Ko ES, Lee BH, Kim H-A, Noh W-C, Kim MS, Lee S-A (2010) Triple-negative breast cancer: correlation between imaging and pathological findings. Eur Radiol 20(5):1111–1117. doi:10.1007/s00330-009-1656-3
75. Kojima Y, Tsunoda H (2011) Mammography and ultrasound features of triple-negative breast cancer. Breast Cancer 18(3):146–151. doi:10.1007/s12282-010-0223-8

76. Krawczyk N, Banys-Paluchowski M, Fehm T (2020) Triple-negatives Mammakarzinom – neue Behandlungsstrategien. Gynäkologe 53(11):771–779. doi:10.1007/s00129-020-04650-y
77. Krebsforschungszentrum, Krebsinformationsdienst, Deutsches (2018) Brustkrebs: Klassifikation und Stadieneinteilung. Krebsinformationsdienst
78. Kumar P, Aggarwal R (2016) An overview of triple-negative breast cancer. Arch Gynecol Obstet 293(2):247–269. doi:10.1007/s00404-015-3859-y
79. Kurian AW, Lichtensztajn DY, Keegan THM, Nelson DO, Clarke CA, Gomez SL (2014) Use of and mortality after bilateral mastectomy compared with other surgical treatments for breast cancer in California, 1998-2011. JAMA 312(9):902–914. doi:10.1001/jama.2014.10707
80. Kwan ML, Kushi LH, Weltzien E, Maring B, Kutner SE, Fulton RS, Lee MM, Ambrosone CB, Caan BJ (2009) Epidemiology of breast cancer subtypes in two prospective cohort studies of breast cancer survivors. Breast Cancer Res 11(3):R31. doi:10.1186/bcr2261
81. Kwon J, Eom K-Y, Koo TR, Kim BH, Kang E, Kim S-W, Kim YJ, Park SY, Kim IA (2017) A Prognostic Model for Patients with Triple-Negative Breast Cancer: Importance of the Modified Nottingham Prognostic Index and Age. J Breast Cancer 20(1):65–73. doi:10.4048/jbc.2017.20.1.65
82. Lebo P, Quehenberger F, Lumenta D, Kamolz L (2015) Der Angelina Effekt: messbarer Medieneinfluss auf die öffentliche Meinung. Senologie - Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie 12(02). doi:10.1055/s-0035-1550526
83. Lee JA, Kim K-I, Bae JW, Jung Y-H, An H, Lee ES (2010) Triple negative breast cancer in Korea-distinct biology with different impact of prognostic factors on survival. Breast Cancer Res Treat 123(1):177–187. doi:10.1007/s10549-010-0998-5
84. Lee LJ, Alexander B, Schnitt SJ, Comander A, Gallagher B, Garber JE, Tung N (2011) Clinical outcome of triple negative breast cancer in BRCA1 mutation carriers and noncarriers. Cancer 117(14):3093–3100. doi:10.1002/cncr.25911
85. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, Pietenpol JA (2011) Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. J Clin Invest 121(7):2750–2767. doi:10.1172/JCI45014
86. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.3, 2020, AWMF Registernummer: 032-045OL,

http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/ (abgerufen am: 26.09.2020). Langversion 4.3 – Februar 2020:121-123

87. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.3, 2020, AWMF Registernummer: 032-045OL, http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/ (abgerufen am: 26.09.2020). Langversion 4.3 – Februar 2020:42–54; 70-82; 104-131
88. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.3, 2020, AWMF Registernummer: 032-045OL, http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/ (abgerufen am: 26.09.2020). Langversion 4.3 – Februar 2020:93-103; 143-190; 200-250
89. Li X, Yang J, Peng L, Sahin AA, Huo L, Ward KC, O'Regan R, Torres MA, Meisel JL (2017) Triple-negative breast cancer has worse overall survival and cause-specific survival than non-triple-negative breast cancer. Breast Cancer Res Treat 161(2):279–287. doi:10.1007/s10549-016-4059-6
90. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, Symmans WF, Gonzalez-Angulo AM, Hennessy B, Green M, Cristofanilli M, Hortobagyi GN, Pusztai L (2008) Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. J Clin Oncol 26(8):1275–1281. doi:10.1200/JCO.2007.14.4147
91. Liedtke C, Hess KR, Karn T, Rody A, Kiesel L, Hortobagyi GN, Pusztai L, Gonzalez-Angulo AM (2013) The prognostic impact of age in patients with triple-negative breast cancer. Breast Cancer Res Treat 138(2):591–599. doi:10.1007/s10549-013-2461-x
92. Liedtke C, Rody A, Gluz O, Baumann K, Beyer D, Kohls E-B, Lausen K, Hanker L, Holtrich U, Becker S, Karn T (2015) The prognostic impact of age in different molecular subtypes of breast cancer. Breast Cancer Res Treat 152(3):667–673. doi:10.1007/s10549-015-3491-3
93. Lin NU, Vanderplas A, Hughes ME, Theriault RL, Edge SB, Wong Y-N, Blayney DW, Niland JC, Winer EP, Weeks JC (2012) Clinicopathologic features, patterns of recurrence, and survival among women with triple-negative breast cancer in the National Comprehensive Cancer Network. Cancer 118(22):5463–5472. doi:10.1002/cncr.27581
94. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee K-H, Fehrenbacher L, Yerushalmi R, Mina LA, Martin M, Roché H, Im Y-H, Quek RGW, Markova D, Tudor IC, Hannah AL, Eiermann W, Blum JL (2018) Talazoparib in Patients with

Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. N Engl J Med 379(8):753–763. doi:10.1056/NEJMoa1802905

95. Litton JK, Hurvitz SA, Mina LA, Rugo HS, Lee K-H, Gonçalves A, Diab S, Woodward N, Goodwin A, Yerushalmi R, Roché H, Im Y-H, Eiermann W, Quek RGW, Usari T, Lanzalone S, Czibere A, Blum JL, Martin M, Ettl J (2020) Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. Ann Oncol 31(11):1526–1535. doi:10.1016/j.annonc.2020.08.2098
96. Loibl S, Weber KE, Timms KM, Elkin EP, Hahnen E, Fasching PA, Lederer B, Denkert C, Schneeweiss A, Braun S, Salat CT, Rezai M, Blohmer JU, Zahm DM, Jackisch C, Gerber B, Klare P, Kümmel S, Schem C, Paepke S, Schmutzler R, Rhiem K, Penn S, Reid J, Nekljudova V, Hartman A-R, Minckwitz G von, Untch M (2018) Survival analysis of carboplatin added to an anthracycline/taxane-based neoadjuvant chemotherapy and HRD score as predictor of response-final results from GeparSixto. Ann Oncol 29(12):2341–2347. doi:10.1093/annonc/mdy460
97. Masuda N, Lee S-J, Ohtani S, Im Y-H, Lee E-S, Yokota I, Kuroi K, Im S-A, Park B-W, Kim S-B, Yanagita Y, Ohno S, Takao S, Aogi K, Iwata H, Jeong J, Kim A, Park K-H, Sasano H, Ohashi Y, Toi M (2017) Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. N Engl J Med 376(22):2147–2159. doi:10.1056/NEJMoa1612645
98. Mittendorf EA, Philips AV, Meric-Bernstam F, Qiao N, Wu Y, Harrington S, Su X, Wang Y, Gonzalez-Angulo AM, Akcakanat A, Chawla A, Curran M, Hwu P, Sharma P, Litton JK, Molldrem JJ, Alatrash G (2014) PD-L1 expression in triple-negative breast cancer. Cancer Immunol Res 2(4):361–370. doi:10.1158/2326-6066.CIR-13-0127
99. Munzone E, Botteri E, Sciandivasci A, Curigliano G, Nolè F, Mastropasqua M, Rotmensz N, Colleoni M, Esposito A, Adamoli L, Luini A, Goldhirsch A, Viale G (2012) Prognostic value of Ki-67 labeling index in patients with node-negative, triple-negative breast cancer. Breast Cancer Res Treat 134(1):277–282. doi:10.1007/s10549-012-2040-6
100. Narod SA (2012) Breast cancer in young women. Nat Rev Clin Oncol 9(8):460–470. doi:10.1038/nrclinonc.2012.102
101. Nishimura R, Arima N (2008) Is triple negative a prognostic factor in breast cancer? Breast Cancer 15(4):303–308. doi:10.1007/s12282-008-0042-3
102. Nishimura R, Osako T, Okumura Y, Nakano M, Otsuka H, Fujisue M, Arima N (2022) Triple Negative Breast Cancer: An Analysis of the Subtypes and the Effects

of Menopausal Status on Invasive Breast Cancer. Journal of Clinical Medicine 11(9):2331. doi:10.3390/jcm11092331

103. Oner G, Önder S, Karatay H, Ak N, Tükenmez M, Müslümanoğlu M, İğci A, Dincçağ A, Özmen V, Aydiner A, Yavuz E, Cabioğlu N (2021) Clinical impact of PD-L1 expression in triple-negative breast cancer patients with residual tumor burden after neoadjuvant chemotherapy. World J Surg Onc 19(1):264. doi:10.1186/s12957-021-02361-9

104. Onkologie L Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms 2021

105. Ovcaricek T, Frkovic SG, Matos E, Mozina B, Borstnar S (2011) Triple negative breast cancer - prognostic factors and survival. Radiol Oncol 45(1):46–52. doi:10.2478/v10019-010-0054-4

106. Palleos Healthcare GmbH, Roche Pharma AG, Phaon Scientific GmbH, University Hospital E, University Hospital Erlangen (2022) An Adaptive Randomized Neoadjuvant Two Arm Trial in Triple-negative Breast Cancer Comparing a Mono Atezolizumab Window Followed by a Atezolizumab - CTX Therapy With Atezolizumab - CTX Therapy (neoMono). NCT04770272, Phaon1. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04770272. Zugegriffen: 14. März 2022

107. Park YH, Lee SJ, Cho EY, La Choi Y, Lee JE, Nam SJ, Yang J-H, Shin JH, Ko EY, Han B-K, Ahn JS, Im Y-H (2011) Clinical relevance of TNM staging system according to breast cancer subtypes. Ann Oncol 22(7):1554–1560. doi:10.1093/annonc/mdq617

108. Petrelli F, Viale G, Cabiddu M, Barni S (2015) Prognostic value of different cut-off levels of Ki-67 in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 64,196 patients. Breast Cancer Res Treat 153(3):477–491. doi:10.1007/s10549-015-3559-0

109. Pogoda K, Niwińska A, Murawska M, Pieńkowski T (2013) Analysis of pattern, time and risk factors influencing recurrence in triple-negative breast cancer patients. Medical oncology (Northwood, London, England) 30(1):388. doi:10.1007/s12032-012-0388-4

110. Prabhu JS, Korlimarla A, Desai K, Alexander A, Raghavan R, Anupama C, Dendukuri N, Manjunath S, Correa M, Raman N, Kalamdani A, Prasad M, Gopinath KS, Srinath BS, Sridhar TS (2014) A Majority of Low (1-10%) ER Positive Breast Cancers Behave Like Hormone Receptor Negative Tumors. J Cancer 5(2):156–165. doi:10.7150/jca.7668

111. Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, Lee AHS, Robertson JF, Ellis IO (2007) Prognostic markers in triple-negative breast cancer. Cancer 109(1):25–32. doi:10.1002/cncr.22381
112. Robert Koch-Institut Epidemiologie von Krebserkrankungen – Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016
113. Robert Koch-Institut Krebs in Deutschland | 2015/2016
114. Robert Koch-Institut Krebs in Deutschland für 2017/2018
115. Rojas K, Stuckey A (2016) Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. Clin Obstet Gynecol 59(4):651–672. doi:10.1097/GRF.0000000000000239
116. Rosenberg J, Chia YL, Plevritis S (2005) The effect of age, race, tumor size, tumor grade, and disease stage on invasive ductal breast cancer survival in the U.S. SEER database. Breast Cancer Res Treat 89(1):47–54. doi:10.1007/s10549-004-1470-1
117. Schalper KA, Velcheti V, Carvajal D, Wimberly H, Brown J, Pusztai L, Rimm DL (2014) In situ tumor PD-L1 mRNA expression is associated with increased TILs and better outcome in breast carcinomas. Clin Cancer Res 20(10):2773–2782. doi:10.1158/1078-0432.CCR-13-2702
118. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, Diéras V, Hegg R, Im S-A, Shaw Wright G, Henschel V, Molinero L, Chui SY, Funke R, Husain A, Winer EP, Loi S, Emens LA (2018) Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med 379(22):2108–2121. doi:10.1056/NEJMoa1809615
119. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, Denkert C, Park YH, Hui R, Harbeck N, Takahashi M, Foukakis T, Fasching PA, Cardoso F, Untch M, Jia L, Karantza V, Zhao J, Aktan G, Dent R, O'Shaughnessy J (2020) Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med 382(9):810–821. doi:10.1056/NEJMoa1910549
120. Schneeweiss A, Denkert C, Fasching PA, Fremd C, Gluz O, Kolberg-Liedtke C, Loibl S, Lück H-J (2019) Diagnosis and Therapy of Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) - Recommendations for Daily Routine Practice. Geburtshilfe Frauenheilkd 79(6):605–617. doi:10.1055/a-0887-0285
121. Shimelis H, LaDuca H, Hu C, Hart SN, Na J, Thomas A, Akinhanmi M, Moore RM, Brauch H, Cox A, Eccles DM, Ewart-Toland A, Fasching PA, Fostira F, Garber J, Godwin AK, Konstantopoulou I, Nevanlinna H, Sharma P, Yannoukakos D, Yao S, Feng B-J, Tippin Davis B, Lilyquist J, Pesaran T, Goldgar DE, Polley EC, Dolinsky JS, Couch FJ (2018) Triple-Negative Breast Cancer Risk Genes Identified

by Multigene Hereditary Cancer Panel Testing. J Natl Cancer Inst 110(8):855–862. doi:10.1093/jnci/djy106

122. Sinn HP, Schmid H, Junkermann H, Huober J, Leppien G, Kaufmann M, Bastert G, Otto HF (1994) Histologische Regression des Mammakarzinoms nach primärer (neoadjuvanter) Chemotherapie. Geburtshilfe Frauenheilkd 54(10):552–558. doi:10.1055/s-2007-1022338

123. Stanton SE, Disis ML (2016) Clinical significance of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer. j. immunotherapy cancer 4(1):59. doi:10.1186/s40425-016-0165-6

124. Talhouet S de, Peron J, Vuilleumier A, Friedlaender A, Viassolo V, Ayme A, Bodmer A, Treilleux I, Lang N, Tille J-C, Chappuis PO, Buisson A, Giraud S, Lasset C, Bonadona V, Trédan O, Labidi-Galy SI (2020) Publisher Correction: Clinical outcome of breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations according to molecular subtypes. Sci Rep 10(1):19248. doi:10.1038/s41598-020-76385-8

125. Tao Z, Shi A, Lu C, Song T, Zhang Z, Zhao J (2015) Breast Cancer: Epidemiology and Etiology. Cell Biochem Biophys 72(2):333–338. doi:10.1007/s12013-014-0459-6

126. Theriault RL, Litton JK, Mittendorf EA, Chen H, Meric-Bernstam F, Chavez-Macgregor M, Morrow PK, Woodward WA, Sahin A, Hortobagyi GN, Gonzalez-Angulo AM (2011) Age and survival estimates in patients who have node-negative T1ab breast cancer by breast cancer subtype. Clin Breast Cancer 11(5):325–331. doi:10.1016/j.clbc.2011.05.002

127. Thike AA, Iqbal J, Cheok PY, Tse GM-K, Tan PH (2013) Ductal carcinoma in situ associated with triple negative invasive breast cancer: evidence for a precursor-product relationship. Journal of Clinical Pathology 66(8):665–670. doi:10.1136/jclinpath-2012-201428

128. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A (2016) Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 25(1):16–27. doi:10.1158/1055-9965.EPI-15-0578

129. Tutt A, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, Gelber RD, Azambuja E de, Fielding A, Balmana Gelpi J, Gelmon KA, Baker N, Arahmani A, Senkus-Konefka E, Mc Fadden E, Karantza V, Lakhani SR, Yothers G, Campbell C, Geyer CE (2021) OlympiA: A phase III, multicenter, randomized, placebo-controlled trial of adjuvant olaparib after (neo)adjuvant chemotherapy in patients with germline BRCA1/2 mutations and high-risk HER2-negative early breast cancer. JCO 39(18_suppl):LBA1-LBA1. doi:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.LBA1

130. Tutt ANJ, Kaufman B, Gelber RD, Mc Fadden E, Goessl CD, Viale G, Arahmani A, Fumagalli D, Azim HA, Wu W, Grocholewicz A, Costantino JP, Rastogi P, Garber JE, Geyer CE (2015) OlympiA: A randomized phase III trial of olaparib as adjuvant therapy in patients with high-risk HER2-negative breast cancer (BC) and a germline BRCA 1/2 mutation (g BRCA m). JCO 33(15_suppl):TPS1109-TPS1109. doi:10.1200/jco.2015.33.15_suppl.tps1109

131. Uematsu T, Kasami M, Yuen S (2009) Triple-negative breast cancer: correlation between MR imaging and pathologic findings. Radiology 250(3):638–647. doi:10.1148/radiol.2503081054

132. Ugras S, Stempel M, Patil S, Morrow M (2014) Estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2 status predict lymphovascular invasion and lymph node involvement. Ann Surg Oncol 21(12):3780–3786. doi:10.1245/s10434-014-3851-y

133. Urru SAM, Gallus S, Bosetti C, Moi T, Medda R, Sollai E, Murgia A, Sanges F, Pira G, Manca A, Palmas D, Floris M, Asunis AM, Atzori F, Carru C, D'Incalci M, Ghiani M, Marras V, Onnis D, Santona MC, Sarobba G, Valle E, Canu L, Cossu S, Bulfone A, Rocca PC, Miglio MR de, Orrù S (2018) Clinical and pathological factors influencing survival in a large cohort of triple-negative breast cancer patients. BMC Cancer 18(1):56. doi:10.1186/s12885-017-3969-y

134. Winters S, Martin C, Murphy D, Shokar NK (2017) Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening. Prog Mol Biol Transl Sci 151:1–32. doi:10.1016/bs.pmbts.2017.07.002

135. Wunderle M, Gass P, Häberle L, Flesch VM, Rauh C, Bani MR, Hack CC, Schrauder MG, Jud SM, Emons J, Erber R, Ekici AB, Hoyer J, Vasileiou G, Kraus C, Reis A, Hartmann A, Lux MP, Beckmann MW, Fasching PA, Hein A (2018) BRCA mutations and their influence on pathological complete response and prognosis in a clinical cohort of neoadjuvantly treated breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat 171(1):85–94. doi:10.1007/s10549-018-4797-8

136. Xie Y, Gou Q, Wang Q, Zhong X, Zheng H (2017) The role of BRCA status on prognosis in patients with triple-negative breast cancer. Oncotarget 8(50):87151–87162. doi:10.18632/oncotarget.19895

137. Yang W-T, Dryden M, Broglio K, Gilcrease M, Dawood S, Dempsey PJ, Valero V, Hortobagyi G, Atchley D, Arun B (2008) Mammographic features of triple receptor-negative primary breast cancers in young premenopausal women. Breast Cancer Res Treat 111(3):405–410. doi:10.1007/s10549-007-9810-6

138. Yi M, Huo L, Koenig KB, Mittendorf EA, Meric-Bernstam F, Kuerer HM, Bedrosian I, Buzdar AU, Symmans WF, Crow JR, Bender M, Shah RR, Hortobagyi

GN, Hunt KK (2014) Which threshold for ER positivity? a retrospective study based on 9639 patients. Ann Oncol 25(5):1004–1011. doi:10.1093/annonc/mdu053

139. Zuo T, Zeng H, Li H, Liu S, Yang L, Xia C, Zheng R, Ma F, Liu L, Wang N, Xuan L, Chen W (2017) The influence of stage at diagnosis and molecular subtype on breast cancer patient survival: a hospital-based multi-center study. Chinese Journal of Cancer 36(1):84. doi:10.1186/s40880-017-0250-3

8 Anhang

8.1 Tabellarische Ergebniszusammenfassung (deutsch)

Tabelle 36 - Uni-/multivariate Analysen Gesamtkollektiv

	OS				**DFS**				**DDFS**			
	Univariat		Multivariat		Univariat		Multivariat		Univariat		Multivariat	
	HR	p	HR	p	HR	p	HR	p	HR	p	HR	p
Kohorte	1,4	0,395	1,6	0,401	1,3	0,479	1,2	0,679	1,4	0,427	1,0	0,972
Altersgruppe	2,3	**0,034**	5,4	**0,034**	1,8	0,058	3,1	0,059	2,2	**0,038**	3,3	0,066
Menopausen-status	2,1	0,068	0,5	0,311	1,7	0,094	0,8	0,761	2,1	**0,046**	0,7	0,506
T-Stadium[a]	9,6	**0,002**	10,4	**0,003**	2,0	**0,030**	3,0	**0,032**	5,4	**0,002**	3,5	**0,028**
N-Stadium[a]	5,0	**<0,001**	8,8	**<0,001**	4,3	**<0,001**	4,4	**<0,001**	4,9	**<0,001**	4,7	**0,001**
Grading	1,5	0,406	1,6	0,666	1,3	0,495	0,9	0,851	1,6	0,316	1,3	0,749
Ki-67	2,8	0,325	3,0	0,462	3,4	0,235	4,6	0,222	3,1	0,273	2,7	0,432
BRCA1/2	0,3	0,110	-	-	0,9	0,802	-	-	0,2	0,052	-	-
Therapiezeitpunkt	1,4	0,413	0,9	0,885	1,8	0,070	2,2	0,142	2,1	0,059	2,3	0,133
Chemotherapie	1,7	0,335	-	-	1,5	0,344	-	-	1,5	0,399	-	-
Operations-verfahren	0,5	0,062	-	-	0,6	0,082	-	-	0,6	0,096	-	-

a. Bei neoadjuvant behandelten Patientinnen wurde das prä-neoadjuvante Stadium berücksichtigt

Tabelle 37 - Uni-/multivariate Analysen Kohorte A (2007 - 2013)

	OS				**DFS**				**DDFS**			
	Univariat		Multivariat		Univariat		Multivariat		Univariat		Multivariat	
	HR	p	HR	p	HR	p	HR	p	HR	p	HR	p
Altersgruppe	1,8	0,283	4,1	0,204	1,6	0,241	4,5	0,093	2,4	0,094	4,3	0,103
Menopausenstatus	3,1	**0,032**	1,9	0,600	2,0	0,060	2,0	0,504	4,6	**0,008**	3,1	0,289
T-Stadium[a]	5,5	**0,026**	1,3	0,821	1,7	0,214	1,0	0,994	6,1	**0,017**	1,0	0,983
N-Stadium[a]	6,4	**0,001**	19,6	**0,005**	5,1	**<0,001**	9,6	**0,019**	6,5	**0,001**	11,3	**0,013**
Grading	1,3	0,685	1,9	0,641	1,2	0,658	2,6	0,433	1,9	0,298	7,0	0,141
Ki-67	b	b	b	b	b	b	b	b	b	b	b	b
BRCA1/2	b	b	-	-	0,8	0,700	-	-	b	b	-	-
Therapiezeitpunkt	1,6	0,360	0,7	0,733	2,0	0,078	1,9	0,434	2,3	0,101	2,5	0,294
Chemotherapie	1,0	0,989	-	-	1,5	0,577	-	-	1,0	1,000	-	-

Operations-verfahren	0,5	0,227	-	-	0,5	0,101	-	-	0,4	**0,044**	-	-

a. Bei neoadjuvant behandelten Patientinnen wurde das prä-neoadjuvante Stadium berücksichtigt

b. Durch zu kleine Fallzahl oder fehlendes Auftreten von Ereignissen in dieser Gruppe konnte keine Cox-Regression berechnet werden

Tabelle 38 - Uni-/multivariate Analysen Kohorte B (2014 - 2019)

	OS				**DFS**				**DDFS**			
	Univariat		Multivariat		Univariat		Multivariat		Univariat		Multivariat	
	HR	p	HR	p	HR	p	HR	p	HR	p	HR	p
Altersgruppe	2,8	0,090	b	b	2,0	0,162	4,6	0,100	1,9	0,249	8,7	0,075
Menopausenstatus	1,1	0,934	b	b	1,2	0,735	0,6	0,476	0,9	0,836	0,3	0,252
T-Stadium[a]	b	b	b	b	3,4	0,060	4,0	**0,041**	4,8	**0,042**	5,6	**0,031**
N-Stadium[a]	3,4	0,055	b	b	3,2	**0,027**	3,7	**0,018**	3,6	**0,023**	4,1	**0,020**
Grading	2,5	0,389	b	b	1,5	0,581	0,3	0,215	1,1	0,929	0,2	0,126
Ki-67	2,4	0,417	b	b	3,1	0,288	17,6	0,071	2,1	0,476	14,0	0,086
BRCA1/2	1,3	0,746	-	-	1,2	0,788	-	-	0,9	0,920	-	-
Therapiezeitpunkt	0,8	0,766	b	b	1,3	0,620	2,4	0,232	1,8	0,393	3,7	0,136
Chemotherapie	2,4	0,306	-	-	2,2	0,252	-	-	2,2	0,258	-	-
Operationsverfahren	0,5	0,238	-	-	0,7	0,522	-	-	0,9	0,901	-	-

a. Bei neoadjuvant behandelten Patientinnen wurde das prä-neoadjuvante Stadium berücksichtigt

b. Durch zu kleine Fallzahl oder fehlendes Auftreten von Ereignissen in dieser Gruppe konnte keine Cox-Regression berechnet werden

Tabelle 39 - Univariate Analysen der neoadjuvanten Gruppe

	OS		**DFS**		**DDFS**	
	Univariat		Univariat		Univariat	
	HR	p	HR	p	HR	p
ypT1[a]	6,9	**0,018**	1,3	0,545	2,8	0,077
ypT2-4[a]	11,3	**0,003**	2,3	0,093	5,7	**0,003**
N-Stadium	6,0	**0,001**	4,1	**<0,001**	7,0	**< 0,001**
pCR	8,0	**0,007**	2,3	**0,050**	6,9	**0,002**

a. Die Hazardraten (HR) beziehen sich auf die Referenzgruppe ypT0/Tis

8.2 Tabellarische Ergebniszusammenfassung (englisch)

Tabelle 40 - Uni/multivariate analyses of the overall collective

	OS				DFS				DDFS			
	Univariate		Multivariate		Univariate		Multivariate		Univariate		Multivariate	
	HR	p	HR	p	HR	p	HR	p	HR	p	HR	p
Cohort	1,4	0,395	1,6	0,401	1,3	0,479	1,2	0,679	1,4	0,427	1,0	0,972
Age group	2,3	**0,034**	5,4	**0,034**	1,8	0,058	3,1	0,059	2,2	**0,038**	3,3	0,066
Menopause status	2,1	0,068	0,5	0,311	1,7	0,094	0,8	0,761	2,1	**0,046**	0,7	0,506
T-stage[a]	9,6	**0,002**	10,4	**0,003**	2,0	**0,030**	3,0	**0,032**	5,4	**0,002**	3,5	**0,028**
N-stage[a]	5,0	**<0,001**	8,8	**<0,001**	4,3	**<0,001**	4,4	**<0,001**	4,9	**<0,001**	4,7	**0,001**
Grading	1,5	0,406	1,6	0,666	1,3	0,495	0,9	0,851	1,6	0,316	1,3	0,749
Ki-67	2,8	0,325	3,0	0,462	3,4	0,235	4,6	0,222	3,1	0,273	2,7	0,432
BRCA1/2	0,3	0,110	-	-	0,9	0,802	-	-	0,2	0,052	-	-
Time of therapy	1,4	0,413	0,9	0,885	1,8	0,070	2,2	0,142	2,1	0,059	2,3	0,133
Chemotherapy	1,7	0,335	-	-	1,5	0,344	-	-	1,5	0,399	-	-
Surgical procedure	0,5	0,062	-	-	0,6	0,082	-	-	0,6	0,096	-	-

a. The pre-neoadjuvant stage was considered for patients who received neoadjuvant therapy.

Tabelle 41 - Uni/multivariate analyses of cohort A (2007 - 2013)

	OS				DFS				DDFS			
	Univariate		Multivariate		Univariate		Multivariate		Univariate		Multivariate	
	HR	p	HR	p	HR	p	HR	p	HR	p	HR	p
Age group	1,8	0,283	4,1	0,204	1,6	0,241	4,5	0,093	2,4	0,094	4,3	0,103
Menopause status	3,1	**0,032**	1,9	0,600	2,0	0,060	2,0	0,504	4,6	**0,008**	3,1	0,289
T-stage[a]	5,5	**0,026**	1,3	0,821	1,7	0,214	1,0	0,994	6,1	**0,017**	1,0	0,983
N-stage[a]	6,4	**0,001**	19,6	**0,005**	5,1	**<0,001**	9,6	**0,019**	6,5	**0,001**	11,3	**0,013**
Grading	1,3	0,685	1,9	0,641	1,2	0,658	2,6	0,433	1,9	0,298	7,0	0,141
Ki-67	b	b	b	b	b	b	b	b	b	b	b	b
BRCA1/2	b	b	-	-	0,8	0,700	-	-	b	b	-	-
Time of therapy	1,6	0,360	0,7	0,733	2,0	0,078	1,9	0,434	2,3	0,101	2,5	0,294
Chemotherapy	1,0	0,989	-	-	1,5	0,577	-	-	1,0	1,000	-	-
Surgical procedure	0,5	0,227	-	-	0,5	0,101	-	-	0,4	**0,044**	-	-

a. The pre-neoadjuvant stage was considered for patients who received neoadjuvant therapy.

b. Due to a too small number of cases or missing events in this group, it was not possible to calculate a Cox regression.

Tabelle 42 - Uni/multivariate analyses of cohort B (2014 - 2019)

	OS				**DFS**				**DDFS**			
	Univariat		Multivariat		Univariat		Multivariat		Univariat		Multivariat	
	HR	p	HR	p	HR	p	HR	p	HR	p	HR	p
Age group	2,8	0,090	b	b	2,0	0,162	4,6	0,100	1,9	0,249	8,7	0,075
Menopause status	1,1	0,934	b	b	1,2	0,735	0,6	0,476	0,9	0,836	0,3	0,252
T-stage[a]	b	b	b	b	3,4	0,060	4,0	**0,041**	4,8	**0,042**	5,6	**0,031**
N-stage[a]	3,4	0,055	b	b	3,2	**0,027**	3,7	**0,018**	3,6	**0,023**	4,1	**0,020**
Grading	2,5	0,389	b	b	1,5	0,581	0,3	0,215	1,1	0,929	0,2	0,126
Ki-67	2,4	0,417	b	b	3,1	0,288	17,6	0,071	2,1	0,476	14,0	0,086
BRCA1/2	1,3	0,746	-	-	1,2	0,788	-	-	0,9	0,920	-	-
Time of therapy	0,8	0,766	b	b	1,3	0,620	2,4	0,232	1,8	0,393	3,7	0,136
Chemotherapy	2,4	0,306	-	-	2,2	0,252	-	-	2,2	0,258	-	-
Surgical procedure	0,5	0,238	-	-	0,7	0,522	-	-	0,9	0,901	-	-

a. The pre-neoadjuvant stage was considered for patients who received neoadjuvant therapy.

b. Due to a too small number of cases or missing events in this group, it was not possible to calculate a Cox regression.

Tabelle 43 - Univariate analyses of the neoadjuvant group

	OS		**DFS**		**DDFS**	
	Univariate		Univariate		Univariate	
	HR	p	HR	p	HR	p
ypT1[a]	6,9	**0,018**	1,3	0,545	2,8	0,077
ypT2-4[a]	11,3	**0,003**	2,3	0,093	5,7	**0,003**
N-stage	6,0	0,001	4,1	**<0,001**	7,0	**< 0,001**
pCR	8,0	0,007	2,3	**0,050**	6,9	**0,002**

a. The Hazard rates refer to the reference group ypT0/Tis

8.3 Histologische Klassifikation epithelialer Tumore der Brust

Die Klassifikation der Mammakarzinome erfolgt nach dem Schema der WHO [5]:

Gutartige epitheliale Proliferationen und Vorläufer:

Übliche duktale Hyperplasie

Kolumnarzell-Läsionen einschließlich flacher epithelialer Atypien

Atypische duktale Hyperplasie

Adenose und gutartige sklerosierende Läsionen:

Sklerosierende Adenose

Apokrines Adenom

Mikroglanduläre Adenose

Radiale Narbe/Komplexe sklerosierende Läsion

Adenome

Tubuläres Adenom NOS

Laktierendes Adenom

Duktales Adenom NOS

Epithelial-myoepitheliale Tumore

Pleomorphes Adenom

Adenomyoepitheliom NOS

Adenomyoepitheliom mit Karzinom

Epithelial-myoepitheliales Karzinom

Papilläre Neoplasien

Intraduktales Papillom

Duktales Karzinom in situ, papillär

Eingekapseltes papilläres Karzinom

Eingekapseltes papilläres Karzinom mit Invasion

Solides papilläres Karzinom in situ

Solides papilläres Karzinom in situ mit Invasion

Intraduktales papilläres Adenokarzinom mit Invasion

Nicht-invasive lobuläre Neoplasien

- Atypische lobuläre Hyperplasie
- Lobuläres Karzinom in situ NOS
  - Klassisches lobuläres Karzinom in situ
  - Florides lobuläres Karzinom in situ
- Lobuläres Karzinom in situ, pleomorph

Duktales Karzinom in Situ (DCIS)

- Intraduktales Karzinom, nicht infiltrierend, NOS
  - DCIS niedrigen nukleären Grades
  - DCIS mittlerem nukleären Grades
  - DCIS hohem nukleären Grades

Invasive Mammakarzinome

- Infiltrierendes duktales Karzinom NOS
- Onkozytisches Karzinom
- Lipidreiches Karzinom
- Glykogenreiches Karzinom
- Talgdrüsen Karzinom
- Lobuläres Karzinom NOS
- Tubuläres Karzinom
- Kribiformes Karzinom NOS
- Muzinöses Adenokarzinom
- Muzinöses zystisches Adenokarzinom
- Invasives Mikropapilläres Mammakarzinom
- Apokrines Adenokarzinom
- Metaplastisches Karzinom NOS

Seltene und speicheldrüsenartige Tumore

- Azinuszellenkarzinom
- Adenoid-zystisches Karzinom

Klassisches adenoid-zystisches Karzinom

Solid-basaloides adenoid-zystisches Karzinom

Adenoid-zystisches Karzinom mit höhergradiger Transformation

Sekretorisches Karzinom

Mukoepidermoides Karzinom

Polymorphes Adenokarzinom

Großzelliges Karzinom mit umgekehrter Polarität

Neuroendokrine Neoplasien

Neuroendokriner Tumor NOS

Neuroendokriner Tumor, Grad 1

Neuroendokriner Tumor, Grad 2

Neuroendokrines Karzinom NOS

Neuroendokrines Karzinom, kleinzellig

Neuroendokrines Karzinom, großzellig

8.4 pTNM-Klassifikation

Durch die pTNM-Klassifikation der Union for international Cancer Control (UICC) wurde ein Klassifikationssystem entwickelt, welches pathologische Kennzeichen eines Tumors, wie z.B. die Tumorgröße, den Lymphknotenbefall oder den Metastasenstatus übersichtlich darstellt. Hierbei wird zwischen einer klinischen und pathologischen Klassifikation unterschieden [5, 30]. Die **klinische** Klassifikation für das Mammakarzinom sieht wie folgt aus [5, 30]:

T Primärtumor

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	kein Anhalt für einen Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
Tis (DCIS)	Duktales Carcinoma in situ
Tis (LCIS)	Lobuläres Carcinoma in situ
Tis (Paget)	Morbus Paget der Mamille ist nicht mit einem invasiven Karzinom und/oder DCIS/LCIS assoziiert. Kombiniert mit einem

nachweisbaren Tumor wird der Morbus Paget anhand der Größe des Tumors klassifiziert.

T1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T1mi	Mikroinvasion 0,1 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T1a	Tumorgröße zwischen 0,1 cm und 0,5 cm in größter Ausdehnung
T1b	Tumorgröße zwischen 0,5 cm und 1 cm in größter Ausdehnung
T1c	Tumorgröße zwischen 1 cm und 2 cm in größter Ausdehnung
T2	Tumorgröße zwischen 2 cm und 5 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumorgröße größer als 5 cm in größter Ausdehnung
T4	Tumor jeder Größe mit Ausbreitung auf die Haut und/oder die Brustwand (Rippen, Interkostalmuskulatur, vorderer Serratusmuskel, jedoch nicht Pektoralismuskulatur)
T4a	Ausdehnung auf die Brustwand
T4b	Ulzerationen der Brusthaut oder Satelitenmetastasen der Haut der gleichen Brust oder Hautödem (inklusive Apfelsinenhaut)
T4c	gemeinsame Kriterien T4a und T4b
T4d	Inflammatorisches Karzinom

N Regionäre Lymphknoten

Zu den regionären Lymphknoten zählen [5, 30]:

1. Axillär (ipsilateral)

a) Level I: Lateral des lateralen Randes des Pektoralismuskel

b) Level II: zwischen medialem und lateralem Rand des Pektoralismuskel und den interpektoralen (Rotter`schen) Lymphknoten

c) Level III: apikale Lymphknoten und medial vom medialen Rand des kleinen Pektoralismuskel liegende Lymphknoten

2. Infraklavikulär (ipsilateral)
3. Intramammär (ipsilateral): Lymphknoten in den Interkostalräumen entlang der Kante des Sternums
4. Supraclaviculär (ipsilateral)

Die klinische Erfassung des Lymphknotenstatus findet anhand der klinischen Untersuchung oder anhand bildgebender Untersuchungen statt [5, 30]. Die Bestätigung der klinischen Erfassung einer Lymphknotenmetastase ohne Exzisionsbiopsie wird mit

dem Suffix „(f)“ gekennzeichnet (z.B. cN2(f)) [5, 30]. Eine exzisionsbioptische Sicherung ist klassifiziert als ein klinisches N (z.B. cN1) [5, 30]. Eine pathologische Klassifizierung des Lymphknotenstatus (pN) ist nur für eine Exzisionsbiopsie in Verbindung mit einer pathologischen T Klassifizierung möglich [5, 30].

Diese werden nach folgendem Schema klassifiziert [5, 30]:

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionäre Lymphknotenmetastasierung
N1	Metastasierung in beweglichen ipsilateralen Level I und II axillären Lymphknoten
N2	Metastasierung in fixierten ipsilateralen Level I und II Lymphknoten oder in ipsilateralen intramammären Lymphknoten in Abwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasierung
N2a	axilläre Lymphknotenmetastasierung fixiert an weitere Metastasen oder an umliegende Gewebestrukturen
N2b	Intramammäre Lymphknotenmetastasierung in Abwesenheit klinisch detektierter axillärer Lymphknotenmetastasierung
N3	Metastasierung in ipsilateralen infraklavikulären (Level III) Lymphknoten mit oder ohne Beteiligung der Level I und II Lymphknoten **oder** klinisch detektierte intramammäre Lymphknotenmetastasierung mit Beteiligung der axillären Level I und II Lymphknoten **oder** ipsilaterale supraklavikuläre Lymphknotenmetastasierung mit oder ohne Beteiligung intramammärer Lymphknoten
N3a	Infraklavikuläre Lymphknotenmetastasierung
N3b	Intramammäre und axilläre Lymphknotenmetastasierung
N3c	Supraklavikuläre Lymphknotenmetastasierung

M Fernmetastasen

M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Die **pathologische** Klassifikation der Tumoren der Brust lautet wie folgt [5, 30]:

pT Primärtumor

entspricht der klinischen T-Klassifikation

pN Regionäre Lymphknoten

pNX	nicht beurteilbare Lymphknoten
pN0	Keine regionäre Lymphknotenmetastasierung
pN1	Mikrometastasen **oder** Metastasierung in 1 bis 3 ipsilateralen Lymphknoten und/oder intramammärer Lymphknotenmetastasierung
pN1mi	Mikrometastasen (größer als 0,2 mm und/oder mehr als 200 Zellen, aber nicht größer als 2,0 mm)
pN1a	Lymphknotenmetastasierung in 1-3 axillären Lymphknoten, mit mindestens einer größer als 2,0 mm in größer Ausdehnung
pN1b	Intramammäre Lymphknotenmetastasierung (nicht klinisch detektiert)
pN1c	Lymphknotenmetastasierung in 1-3 axillären Lymphknoten und intramammäre Lymphknotenmetastasierung (nicht klinisch detektiert)
pN2	Lymphknotenmetastasierung in 4-9 axillären Lymphknoten **oder** ipsilaterale intramammäre Lymphknotenmetastasierung (klinisch detektiert) ohne axilläre Lymphknotenmetastasierung
pN2a	Lymphknotenmetastasierung in 4-9 axillären Lymphknoten, mit mindestens einer größer als 2,0 mm
pN2b	Intramammäre Lymphknotenmetastasierung ohne axilläre Lymphknotenmetastasierung
pN3	
pN3a	Lymphknotenmetastasierung in 10 oder mehr axillären Lymphknoten (mindestens eine größer als 2,0 mm) oder infraklavikuläre Metastasierung (Level III)
pN3b	Ipsilaterale Intramammäre Lymphknotenmetastasierung (klinisch detektiert) **mit** axillärer Lymphknotenmetastasierung oder Metastasierung in 3 oder mehr axillären Lymphknoten und

	intramammäre Lymphknotenmetastasierung (bioptisch detektiert, nicht klinisch)
pN3c	Ipsilaterale supraklavikuläre Lymphknotenmetastasierung

ypN Nach der Behandlung

Erfolgt nach dem pN-Schema

ypNX	Keine Biopsie oder Axilladissektion nach der Behandlung erfolgt

pM Fernmetastasen

pM1	Histologisch bestätigte Fernmetastase

Auf Basis dieser klinischen und pathologischen Einteilung können Tumore zusammenfassend in folgende Stadien 0 bis IV nach **UICC** eingeteilt werden [77]:

Stadium 0	Tis N0 M0
Stadium IA	T1 N0 M0
Stadium IB	T0/T1 N1mi M0
Stadium IIA	T0/T1 N1 M0 oder T2 N0 M0
Stadium IIB	T2 N1 M0 oder T3 N0 M0
Stadium IIIA	T0-T2 N2 M0 oder T3 N1/N2 M0
Stadium IIIB	T4 N0/N1/N2 M0
Stadium IIIC	jedes T N3 M0
Stadium IV	jedes T jedes N M1

8.5 Histologische Regressionsgrade des Mammakarzinoms

Nach einer neoadjuvanten Chemotherapie werden Tumore in der Regel nach den Regressionsgraden 0 bis 4 nach Sinn et. al. wie folgt eingeteilt [122]:

0	Kein Effekt
1	Resorptive Entzündung und Tumorsklerose
2	Minimaler invasiver Residualtumor unter 0,5 cm
3	Nur nicht-invasiver Residualtumor
4	Tumorfrei

8.6 Checkliste genetische Testung (2016)

Checkliste zur Erfassung einer möglichen erblichen Belastung für Brust- und/oder Eierstockkrebs

DKG KREBSGESELLSCHAFT Zertifizierung

Name der Patientin: **Geburtsdatum:**

A. Patient/in und deren Geschwister / Kinder

Auftreten	Anzahl	Gewichtung	Ergebnis
eines Mamma-Karzinoms bei der Patientin **vor** dem 36. LJ		3	0
eines unilateralen Mamma-Karzinoms bei der Patientin **vor** dem 51. LJ		2	0
eines bilateralen Mamma-Karzinoms bei der Patientin, das erste **vor** dem 51. LJ		3	0
eines uni- oder bilateralen Mamma-Karzinoms bei der Patientin **nach** dem 50. LJ		1	0
eines Ovarial-/Tubenkarzinoms oder einer primären Peritonealkarzinose bei der Patientin		2	0
eines uni- oder bilateralen Mamma-Karzinoms bei dem Patienten (mnl.)		2	0
eines Mamma-Karzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten **vor** dem 36. LJ		3	0
eines unilateralen Mamma-Karzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten **vor** dem 51. LJ		2	0
eines bilateralen Mamma-Karzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten, das erste **vor** dem 51. LJ		3	0
eines uni- oder bilateralen Mamma-Karzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten **nach** dem 50. LJ		1	0
eines Mamma-Karzinoms bei Brüdern/Söhnen/Neffen		2	0
eines Ovarial-/Tubenkarzinoms o. einer primären Peritonealkarzinose bei Schwestern/Töchtern/Nichten		2	0
Summe Patient/in und deren Geschwister / Kinder		**A**	0

B. weitere mütterliche Linie

Auftreten	Anzahl	Gewichtung	Ergebnis
eines Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen **vor** dem 36. LJ		3	0
eines unilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen **vor** dem 51. LJ		2	0
eines bilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen, das erste **vor** dem 51. LJ		3	0
eines uni- oder bilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen **nach** dem 50. LJ		1	0
eines Mamma-Karzinoms bei einem angehörigen Mann		2	0
eines Ovarial-/Tubenkarzinoms oder einer primären Peritonealkarzinose bei einer Angehörigen		2	0
Summe weitere mütterliche Linie		**B**	0

C. weitere väterliche Linie

Auftreten	Anzahl	Gewichtung	Ergebnis
eines Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen **vor** dem 36. LJ		3	0
eines unilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen **vor** dem 51. LJ		2	0
eines bilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen, das erste **vor** dem 51. LJ		3	0
eines uni- oder bilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen **nach** dem 50. LJ		1	0
eines Mamma-Karzinoms bei einem angehörigen Mann		2	0
eines Ovarial-/Tubenkarzinoms oder einer primären Peritonealkarzinose bei einer Angehörigen		2	0
Summe väterliche Linie		**C**	0

D. Der höhere Wert aus B und C **D** 0

E. Summe aus A und D = Risiko-Score **A+D** 0

Ausfüllhinweis

Zunächst wird die Anzahl bekannter Erkrankungsfälle bei den Geschwistern und Kindern, einschließlich der aktuellen Erkrankung der Patientin sowie in der mütterlichen und väterlichen Linie erfragt.

Diese Zahlen werden mit den jeweiligen Gewichtungen multipliziert. Dann wird die Summe aus diesen Ergebnissen errechnet und in die Felder A und B und C eingetragen.

Der höhere der beiden Werte aus den Feldern B und C wird in Feld D eingetragen.

Der Gesamtscore errechnet sich dann aus der Summe der Felder A und D.

Eine Risikoberatung in den ausgewiesenen Zentren ist bei Scores ≥ 3 Punkten zu empfehlen.

Version: 30. März 2016 (C)
Ärztekammer Westfalen-Lippe,
Deutsche Krebsgesellschaft,
Deutsche Gesellschaft für Senologie,
Deutsches Konsortium für Erblichen Brust- und Eierstockkrebs

Abbildung 45 - Checkliste zur Erfassung einer möglichen erblichen Belastung für Brust- und oder Eierstockkrebs [46]

8.7 Checkliste genetische Testung (2023)

Checkliste zur Erfassung einer möglichen erblichen Belastung für Brust- und/oder Eierstockkrebs[1]

[1]Mammakarzinom inkl. DCIS, Ovarialkarzinom inkl. Borderline-Tumore (BOT), primäre Tuben- u. Peritonealkarzinome u. STIC

Name Patientin/Patient: **Geburtsdatum:**

DKG KREBSGESELLSCHAFT Zertifizierung

A. Patient/in und deren Geschwister / Kinder

Auftreten bei Patientin/Patient	Anzahl	Gewichtung	Ergebnis
eines Mammakarzinoms bei der Patientin **vor** dem 36. Geburtstag		3	0
eines triple-negativen Mammakarzinoms bei der Patientin vor dem 60. Geburtstag*		3	0
eines unilateralen Mammakarzinoms bei der Patientin **vor** dem 50./51.° Geburtstag		2	0
eines bilateralen Mammakarzinoms bei der Patientin, das erste **vor** dem 50./51.° Geburtstag		3	0
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei der Patientin **nach** dem 51. Geburtstag		1	0
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei dem Patienten (männlich)*		3	0
eines Ovarialkarzinoms bei der Patientin vor dem 80. Geburtstag*		3	0
eines Ovarialkarzinoms bei der Patientin		2	0
Auftreten bei Kindern, Geschwistern und deren Kindern			
eines Mammakarzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten **vor** dem 36. Geburtstag		3	0
eines unilateralen Mammakarzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten **vor** dem 50./51.° Geburtstag		2	0
eines bilateralen Mammakarzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten, das erste **vor** dem 50./51.° Geburtstag		3	0
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten **nach** dem 51. Geburtstag		1	0
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei Brüdern/Söhnen/Neffen		2	0
eines Ovarialkarzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten		2	0
		A	0

B. Mütterliche Linie (incl. Mutter)

Auftreten	Anzahl	Gewichtung	Ergebnis
eines Mammakarzinoms bei einer Angehörigen **vor** dem 36. Geburtstag		3	0
eines unilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen **vor** dem 50./51.° Geburtstag		2	0
eines bilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen, das erste **vor** dem 50./51.° Geburtstag		3	0
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen **nach** dem 51. Geburtstag		1	0
eines Mammakarzinoms bei einem angehörigen Mann		2	0
eines Ovarialkarzinoms bei einer Angehörigen		2	0
Summe weitere mütterliche Linie		**B**	0

C. Väterliche Linie (incl. Vater)

Auftreten	Anzahl	Gewichtung	Ergebnis
eines Mammakarzinoms bei einer Angehörigen **vor** dem 36. Geburtstag		3	0
eines unilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen **vor** dem 50./51.° Geburtstag		2	0
eines bilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen, das erste **vor** dem 50./51.° Geburtstag		3	0
eines uni- oder bilateralen Mammakarzinoms bei einer Angehörigen **nach** dem 51. Geburtstag		1	0
eines Mammakarzinoms bei einem angehörigen Mann		2	0
eines Ovarialkarzinoms bei einer Angehörigen		2	0
Summe väterliche Linie		**C**	0

D. Der höhere Wert aus B und C **D** 0

E. Summe aus A und D = Risiko-Score **A+D** 0

Ausfüllhinweis

Zunächst wird die Anzahl bekannter Erkrankungsfälle bei den Geschwistern und Kindern, einschließlich der aktuellen Erkrankung der Patientin sowie in der mütterlichen und väterlichen Linie erfragt.

Diese Zahlen werden mit den jeweiligen Gewichtungen multipliziert. Dann wird die Summe aus diesen Ergebnissen errechnet und in die Felder A und B und C eingetragen.

Der höhere der beiden Werte aus den Feldern B und C wird in Feld D eingetragen.

Der Gesamtscore errechnet sich dann aus der Summe der Felder A und D.
Eine Risikoberatung in den ausgewiesenen Zentren ist bei Scores ≥ 3 Punkten zu empfehlen

***Diese Einschlusskriterien gelten nur in Kooperation mit den zertifizierten FBREK-Zentren , die diese im Rahmen der Wissen generierenden Versorgung validieren. Die anderen Einschlusskriterien entsprechen den Vorgabe des EBM.**

Version: 06. Januar 2023 (C)
Ärztekammer Westfalen-Lippe,
Deutsche Krebsgesellschaft,
Deutsche Gesellschaft für Senologie,
Deutsches Konsortium für Erblichen Brust- und Eierstockkrebs

Abbildung 46 - Checkliste zur Erfassung einer möglichen erblichen Belastung für Brust- und oder Eierstockkrebs [7]

Danksagung

Für ihre Unterstützung und fachliche Expertise während meiner Dissertation möchte ich Frau Professorin Fehm, Frau Professorin Esposito und Frau Dr. med. Cotarelo danken. Ihre wertvollen Ratschläge, Geduld und Engagement haben maßgeblich dazu beigetragen, dass diese Arbeit erfolgreich abgeschlossen werden konnte.

Ein besonderer Dank gebührt auch Frau Privatdozentin Krawczyk, meiner klinischen Betreuerin, für ihre fachliche und menschliche Kompetenz sowie inspirierende Unterstützung während meiner gesamten Forschungsphasen. Ihre Mentorinnenrolle hat meine akademische Reise bereichert und mir wertvolle Einblicke geschenkt, die weit über das Forschungsfeld hinausgehen. Ohne ihre Hilfe und Ermutigung wäre dieses Projekt nicht möglich gewesen.